

Ansätze zur visuell unterstützten Vergleichsanalyse von Konnektomdaten

Aus dem Institut für Anatomie
der Universitätsmedizin
der Universität Rostock

Zur Erlangung des akademischen Grades eines
Dr. rer. hum.

eingereichte Inauguraldissertation

vorgelegt von
Herrn Dipl.-Inf. Sebastian Schwanke
aus Rostock
geb. am 22.10.1980

Gutachter:

Prof. Dr. Oliver Schmitt, Universitätsmedizin Rostock, Institut für Anatomie

Prof. Dr. Claus Hilgetag, UKE Hamburg, Institut für Computational Neuroscience

PD Dr. Christian Tominski, Universität Rostock, Institut für Visual and Analytic
Computing

Jahr der Einreichung: 2018

Jahr der Verteidigung: 2020

Danksagung

Zuerst möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Oliver Schmitt bedanken, ohne dessen Arbeit und Visionen diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre. Von großer Wichtigkeit war der ständige Austausch über neue Methoden sowie auftretende Probleme bei der Anwendung von neuroVIISAS.

PD Dr.-Ing. Christian Tominski möchte ich für seine Unterstützung bei der Konzeption sowie bei deren Aufarbeitung im Rahmen dieser Arbeit danken.

Ebenfalls möchte ich Dr. Peter Eipert für den Austausch von Ideen und der Unterstützung bei der Integration der Konzepte und der Anwendung von neuroVIISAS danken.

Zusammenfassung

Der Vergleich von Konnektomen ist ein essentieller Schritt, um strukturelle und funktionelle Veränderungen in Nervensystemen zu identifizieren. Die Analyse von Konnektomen selbst sowie deren Vergleich erfordert vielfältige Methoden. In den meisten Anwendungen beschränkt sich der Vergleich jedoch auf spezifische Daten, Spezies oder auch bestimmte Krankheiten. Das plattformunabhängige und generische Framework *neuroVIISAS* wird ständig weiterentwickelt, um flexible Lösungen zu funktionellen und vergleichenden Fragestellungen zur Verfügung zu stellen. Im Rahmen dieser Arbeit wird eine Methodik beschrieben, um sowohl verschiedene Konnektomtypen als auch verschiedene Ausprägungen des selben Konnektoms mit vielfältigen analytischen und visuellen Methoden in diesem dynamischen Framework zu vergleichen. Die entwickelte Vergleichssystematik wird dabei für Matrizen, lokale und globale Parameter sowie der Motivsuche beschrieben und auf zwei Fragestellungen angewandt.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Entwicklung der Konnektomik	2
1.2	Visuelle Datenanalyse	4
1.3	Konnektomanalyse in <i>neuroVIISAS</i>	8
1.3.1	Organisation der Daten	9
1.3.2	Matrizen	12
1.3.3	Globale und lokale Netzwerkparameter	14
1.3.4	Motivsuche	18
1.4	Differentielle Fragestellungen	22
2	Material und Methode	25
2.1	Anforderungsanalyse	26
2.1.1	Vergleichssystematik	26
2.1.2	Matrixdarstellung	29
2.1.3	Netzwerkparameter-Tabellen	33
2.1.4	Motivanalyse	34
2.1.5	Kernanforderungen	35
2.2	Konzept zur differentiellen Konnektomanalyse	38
2.2.1	Systematik des Vergleichsprozesses	38
2.2.2	Matrix-Views	45
2.2.3	Darstellung von Tabellen	58
2.2.4	Motivvergleich	61
3	Ergebnisse	66
3.1	Vergleich eines Kontroll- mit einem läsierten Konnektom . . .	66
3.2	Vergleich eines VTT- mit einem nicht-VTT-erzeugten Konnektom	70

3.3	Nutzerfeedback	77
4	Diskussion	79
4.1	Zusammenfassung	79
4.2	Kritischer Vergleich weiterer Ansätze	81
4.3	Ausblick	83
A	Eigene Publikationen	94
B	Lebenslauf	96
C	Erklärung	98

Kapitel 1

Einleitung

Die konnektionale Struktur des Nervensystems wird seit mehr als 50 Jahren untersucht. Aufgrund der verbesserten Datengewinnungsmethoden, aber auch durch die Weiterentwicklung von Konzepten zur Analyse der Netzwerkstrukturen von Konnektomen, welche die Gesamtheit von neuronalen Verbindungen in einem Nervensystem darstellen, entstand eine Vielzahl von Ansätzen, Projekten und Tools, welche verschiedene, immer komplexer werdende, neurobiologische Fragestellungen analysierbar machen. In *neuroVIISAS*, einem am Institut für Anatomie entwickelten, flexiblen, multimodalen und plattformunabhängigen Werkzeug, wurden viele Aspekte der Konnektomanalyse integriert. Die Analyse von komplexen, heterogenen Konnektomdaten beinhaltet dabei neben statistischen Verfahren, graphentheoretischen Ansätzen sowie Simulationsmechanismen von Neuronenpopulationen eine Vielzahl an visuellen Analysemethoden. Dies beinhaltet die Darstellung von Matrizen verschiedener Netzwerkeigenschaften, der Berechnung und Aufbereitung von Parametern über die Netzwerkstruktur sowie die Suche von Motiven in einem Netzwerk.

Es ist nicht nur die differentielle Untersuchung von kranken und gesunden Nervensystemen in den Neurowissenschaften von erheblicher Bedeutung, sondern viele andere Fragestellungen erfordern ebenfalls einen Vergleich von Konnektomen unter verschiedenen Aspekten, um strukturelle und funktionelle Veränderungen in Nervensystemen zu identifizieren. Ziel dieser Arbeit ist, eine Methodik zur vergleichenden Analyse von Konnektomen in *neuroVIISAS* zu entwickeln. Dieses Konzept soll für diverse neurobiologische, differentielle Probleme generalisierbar sein und sich auf verschiedene Fragestellungen anwen-

den lassen, um sowohl verschiedene Konnektomtypen als auch verschiedene Ausprägungen des selben Konnektoms vergleichen zu können. Aufgrund der komplexen, heterogenen Natur der vorhandenen Daten sowie der bestehenden analytischen Komponenten in *neuroVIISAS* erfolgt zuerst die Eingrenzung des Problems durch Aufstellen eines umfangreichen Anforderungskataloges. Das beschriebene Konzept enthält eine Systematik zum Konnektomvergleich sowie Verfahren zur differentiellen Analyse von Eigenschaften und Parametern in Form von Matrizen- und Tabellendarstellungen sowie eine Methode zur vergleichenden Motivanalyse. Anschließend wird die differentielle Analyse anhand des vorgestellten Ansatzes auf die Behandlung von zwei unterschiedlichen Fragestellungen angewandt sowie das von Domainexperten gelieferte Feedback zur beschriebenen Vergleichsmethodik zusammengefasst. In der abschließenden Diskussion der Arbeit werden konzeptionelle Varianten, weitere Methoden und deren Integration in die vergleichende Konnektomanalyse in *neuroVIISAS* erläutert.

1.1 Entwicklung der Konnektomik

Der Begriff Konnektom wurde 2005 geprägt (Hagmann, 2005; Sporns, 2010, 2011) und bedeutet die Gesamtheit bekannter neuronaler Verbindungen in Nervensystemen oder Teilen von Nervensystemen. Konnektome werden häufig hinsichtlich ihrer Strukturen, Dynamiken und Funktionen untersucht. Verbindungen in Nervensystemen sind notwendig, um biologische Signale, wie z.B. neuronale Membranpotentiale zwischen Nervenzellen zu verarbeiten. Sie stellen eine notwendige Komponente zum Verständnis von normalen und erkrankten Nervensystemen dar. Ein wichtiges Ziel ist es, Vorhersagen zu funktionellen Zuständen von gesunden und erkrankten Nervensystemen mit Hilfe von Konnektomen zu machen.

Neuronale Verbindungen wurden bereits 1940 mittels spezifischer Experimente aufgezeichnet (Bailey et al., 1940; Bailey, 1951). Hierzu dienten vor allem postläsionale Degenerations-Studien (Walker, 1938), die mit Hilfe von Silberimprägnationen nachgewiesen wurden (Fink and Heimer, 1967; Nauta and Gyax, 1954) und die Strychnin-Neuronographie (Dusser de Barenne et al., 1938; Dusser de Barenne et al., 1939). Anfang der 90er Jahre wurden je-

doch erstmals Daten von Tracerstudien statistisch ausgewertet (Felleman and Van, 1991; Young, 1992). Mittlerweile lassen sich Konnektomdaten auch durch nichtinvasive kernspintomografische Verfahren erzeugen (fMRI, DWI, DTI). Tracing Verfahren (Swanson, 2000; Thompson and Swanson, 2010), wie neuronales tract-tracing, erlauben jedoch deutlich höher aufgelöste Aussagen im Mikrometerbereich im Vergleich zu kernspintomografischen Untersuchungen (Millimeterbereich). Diese Verbindungsdaten bilden in ihrer Gesamtheit ein Netzwerk beziehungsweise einen Graphen, welcher sich durch Verbindungsmatrizen repräsentieren lässt, da sie Netzwerke mit großen Knoten- und Kantenanzahlen kompakt darstellen. Auf diese erzeugten Graphen werden in der methodischen Konnektomforschung vor allem statistische und graphenanalytische Techniken angewandt (Rubinov and Sporns, 2010; Kaiser, 2011; Sporns, 2010, 2011), um Eigenschaften, wie beispielsweise die Modularität zu bestimmen.

Konnektome werden auf verschiedenen Ebenen beziehungsweise Auflösungen untersucht, auf der Mikroskala (Synapsen und spezielle zelluläre Verbindungen, Anwenden von Simulationsverfahren), der Mesoskala (neuronale Schaltkreise, Kortikalebene) und Makroskala (große Faserbahnen auf regionaler, beziehungsweise subregionaler Ebene). Weiterhin werden verschiedene Konnektomtypen unterschieden, unter anderem Metastudien-basierte tract-tracing-, ultrastrukturelle serial block-face Mikrokonnektome, high-throughput-Konnektome und DTI-Konnektome. Es entwickelten sich verschiedene Konnektomprojekte mit jeweils spezifischem Fokus auf die Modalität (Art der Datengewinnung), einen speziellen Konnektomtyp, die Art der genutzten mathematischen Verfahren, die Untersuchungsebene sowie das Ziel der Analyse. Beispiele solcher Projekte sind das Human Connectome Project (Van Essen et al., 2012, 2013), Connectome Viewer (Gerhard et al., 2011), Brain Connectivity Toolbox (Rubinov and Sporns, 2010), BrainNet Viewer (Xia et al., 2013), PAGANI Toolkit (Du et al., 2018), DynamicBC (Liao et al., 2014), BAMS (Bota et al., 2005), GraphVar (Kruschwitz et al., 2015), Wormatlas Project (Lints et al., 2005) und CoCoMac (Stephan et al., 2001).

Die Weiterentwicklung der Konnektomik beinhaltet hierbei die Erhöhung der Qualität und der Performance der Generierung von Verbindungsdaten (Swanson, 2000; Thompson and Swanson, 2010), die Verbesserung der ana-

lytischen und mathematischen Berechnungsmethoden komplexer Konnektomdaten, die Untersuchung und Weiterentwicklung von Schnittstellen und den Datenaustausch. Die Fragestellungen in der Konnektomik werden aufgrund dieser Faktoren ständig komplexer und umfassen mehrere, interdisziplinäre Forschungsbereiche. Dazu gehören Neuroanatomie, Neuroinformatik, Neurobiologie, Neuroradiologie und Computational Neuroscience. Visualisierungstechniken spielen dabei eine immer größere Rolle (Stephan et al., 2001; Gerhard et al., 2011; Schmitt and Eipert, 2012), um spezifische Strukturen in komplexen Daten zu erkennen (Margulies et al., 2013). Auf allgemeine Eigenschaften der visuellen Datenanalyse soll im Folgenden kurz eingegangen werden.

1.2 Visuelle Datenanalyse

Menschen sind fähig, schnell aus komplexen visuellen Szenen wichtige Informationen zu extrahieren und Muster, Unterschiede und Zusammenhänge in Daten zu erkennen (Bertin, 1983; Schumann and Müller, 2000). Visualisierung dient nicht nur dem Erkenntnisgewinn, sondern darauf aufbauend auch der Entscheidungsfindung im Rahmen der Lösung von Problemen. Allgemeine Anforderungen an eine Visualisierung umfassen dabei Expressivität (die Kommunikation von nur in den Daten verborgenen Informationen), Effektivität (die intuitive Interpretierbarkeit im Sinne der Aufgabe) und Angemessenheit (Erzeugen der Bilder in angemessener Zeit sowie die Anpassung an die Ressourcen des Ausgabegerätes). Der Visualisierungsprozess zur Konvertierung von Daten zu Bildern lässt sich dabei anhand eines Stufenmodells unterteilen und wird in Abbildung 1.1 veranschaulicht.

Datencharakterisierung

Die erste Stufe der Datentransformation charakterisiert die ausgehenden Datenwerte. Wie in Abbildung 1.1 herausgestellt wurde, liegt ihnen in der Konnektomik aufgrund diverser Erzeugungsverfahren, welche aus Rohdaten verwertbare Daten erzeugen, eine *Graphstruktur* zugrunde, welche eine Menge von Regionen (Knoten) und sie verbindende Kanten beschreibt. Desweiteren muss die Dimensionalität der Daten bestimmt werden. Das bedeutet, welche und wieviele Daten pro Region und pro Verbindung erhoben werden. Voneinan-

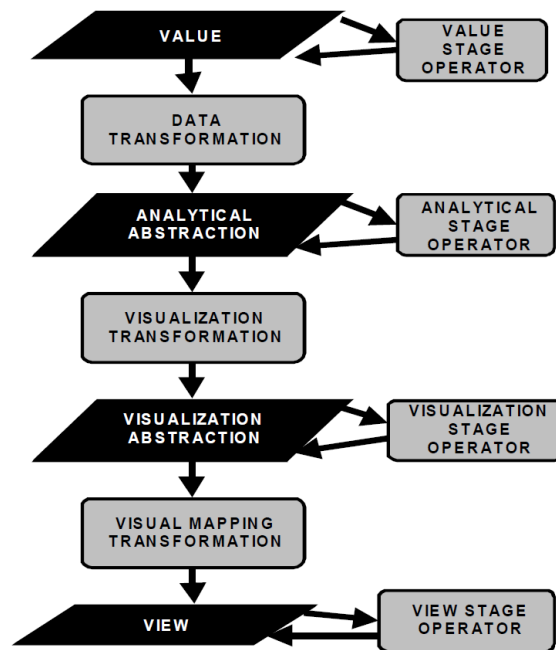


Abbildung 1.1: Data-State-Reference-Modell, entnommen aus (Chi, 2000). Die einzelnen Stufen beschreiben die Erzeugung von Bildern auf Basis von vorliegenden Rohdaten.

der unterscheidbare Daten werden dabei Merkmale oder **Parameter** genannt. Bei einer Mehrzahl an vorhandenen Parametern spricht man auch von Multi-Parameter-Daten beziehungsweise *multivariaten Daten*. Die Bezeichnung einer Region stellt einen **Knotenparameter**, die Stärke einer gemessenen Verbindung stellt einen **Kantenparameter** dar. Wichtig ist außerdem der Wertebereich der Daten. Hier wird zwischen *quantitativen* und *qualitativen Wertebereichen* unterschieden. Erstere beschreiben metrische Skalen hinsichtlich der Datenwerte, welche diskrete Skalen (zum Beispiel die Anzahl von untersuchten Verbindungen zwischen Regionen) oder kontinuierliche Skalen (zum Beispiel die mittlere Stärke einer Verbindung bezüglich der Anzahl an untersuchten Verbindungen) beinhalten können. Qualitative Wertebereiche beziehen sich im Gegensatz dazu auf nicht-metrische Skalen. Man unterscheidet hier zwischen ordinalen und nominalen beziehungsweise kategorischen Skalen. Erstere definieren eine Ordnungsrelation auf der Skala (zum Beispiel Abstufungen von neuronalen Verbindungsstärken), bei letzteren liegt die Ordnungsrelation jedoch nicht vor (zum Beispiel spezielle Eigenschaften von Verbindungen, wie

existierend, durchlaufend-nicht-endend, unklar, unwahrscheinlich). Im Transformationsschritt erfolgen demnach anhand der Rohdaten eine Aggregation, Bestimmung bestimmter, abgeleiteter Parameter, aber auch Formatkonvertierungen, Interpolationen und Filtermechanismen. Desweiteren hat der mögliche Umfang der Datenmenge großen Einfluss auf den Entwurf einer Visualisierung. In der Konnektomik können Graphen mit mehr als 10^2 Knoten und Kanten auftreten, was die intuitive Interpretierbarkeit des gesamten Netzwerkes erschwert oder sogar unmöglich macht.

Datenabbildung auf visuelle Attribute

Die so aufbereiteten Daten gilt es dann, gut unterscheidbar im nächsten Schritt der Visualisierungstransformation auf visuelle Attribute abzubilden. Dazu zählen Position des infragekommenden geometrischen Objektes, dessen Größe, Farbe, Textur, Orientierung, Form, etc.. (Bertin, 1983). Jedes Attribut hat dabei eine bestimmte Wirkung und eignet sich je nach Wertebereich der Daten, Fragestellung und Kontext auf unterschiedliche Weise. Die Abbildung auf Farbe stellt eine häufig angewandte, allgemeine Strategie dar (Bertin, 1983). Da die Konnektomdaten netzwerkartig sind, wird oft eine Abbildung von Verbindungsinformationen auf geeignete Farben in den jeweiligen Zellen der Verbindungsmatrix vorgenommen. In Abhängigkeit der Daten bieten sich dazu verschiedene Farbskalen an Harrower and Brewer (2003). Häufig werden quantitative Daten auf diskrete oder kontinuierliche Farbskalen abgebildet. Quantitative Daten, welche negative und positive Wertebereiche haben können, werden auch auf sogenannte divergierende Farbskalen abgebildet, da der Wert 0 eine besondere Abgrenzungsfunktion übernimmt. Qualitative Daten mit minimalem Wertebereich werden meist auf kategorische Farbskalen abgebildet, qualitativ ordinale ähnlich zu quantitativ diskreten auf sequentielle Farbskalen (siehe auch Abschnitt 2.2.2).

Um eine geeignete Visualisierung zur Unterstützung von umfangreichen Analyseprozessen in vielen Bereichen zu entwickeln, entstand zusätzlich zur Entwicklung von visuellen Techniken die Notwendigkeit der effizienten Kombination von analytischen (zum Beispiel graphentheoretischen, statistischen), visuellen und interaktiven Methoden aufgrund neuer Fragestellungen und einem erhöhten Umfang an komplexen Daten. Visualisierungsmethoden und Visua-

lisierungsoptimierung werden im Forschungsgebiet *Visual Analytics* behandelt (Cook and Thomas, 2005). Dieses Gebiet ist hochgradig interdisziplinär, da es in allen Bereichen, in denen komplexe Visualisierungsprobleme auftreten, Beachtung findet, wie zum Beispiel in der Konnektomik (siehe Abschnitt 1.1), der Bioinformatik (HIVE (Simonyan and Mazumder, 2014), Circos (Krzywinski et al., 2009)) oder der Meteorologie (Eichner et al., 2015; Nocke et al., 2015). Auch die menschliche Wahrnehmung oder Mensch-Maschine-Interaktion werden in der Visual Analytics bei der Lösung von Visualisierungsproblemen berücksichtigt. Bezogen auf den Visualisierungsprozess untersucht dieses komplexe Feld unter anderem die geeignete Kombination von Interaktionskonzepten, komplexen analytischen Prozessen und visuellen Methoden.

Die Behandlung komplexer Fragestellungen mit einem hohen Umfang an komplexen Daten erfordert häufig das Durchlaufen wiederkehrender Arbeitsschritte (Keim et al., 2008). Dabei unterstützen überblicksartige Darstellungen allgemeiner Dateneigenschaften den Analyseprozess. Anschließend erfolgt dann meist die nutzergesteuerte Vergrößerung von Bereichen von Interesse und Filtern nicht-relevanter Bereiche zur weiteren Analyse gewünschter Details. Dies führt oft dazu, dass eine Veränderung der Ausgangsdarstellung als Basis vorliegt, welche dann zu einem erneuten visuellen Verfeinerungsprozess führt. Ein Beispiel wäre, anhand der Auswahl bestimmter Regionen in einem spezifischen Hierarchie-View die korrespondierende Adjazenzmatrix in einem anderen View darzustellen, Regionen mit keiner ausgehenden Verbindung zu selektieren, diese Regionen aus der Dreiecksdarstellung zu entfernen und anhand der Regionen bestimmte lokale Netzwerkparameter zu bestimmen.

Diese Views werden aufgeteilt, um zur Unterstützung des Analyseprozesses mehrere, unterschiedliche Sichten auf dieselben Daten zu erhalten, was eine Koordination dieser Views notwendig macht. Dieses Konzept wird *Coordinated Multiple Views* genannt (Wang Baldonado et al., 2000). Durch interaktive Selektion spezifischer Bereiche in der Adjazenzmatrix kann zum Beispiel eine Markierung der involvierten Knoten in einem getrennten View ermöglicht werden, da ein Bezug der Verbindungen der Matrix zu den Regionen im regionenorientierten View hergestellt wird.

Um eine für ein Problemfeld geeignete Visualisierung zu entwickeln, müssen Visualisierungsziele definiert werden. Hierbei muss beachtet werden, inwie-

weit die Exploration der Datenmenge und inwieweit die Verifikation von zuvor aufgestellten Hypothesen über diese Daten unterstützt werden soll. Zur Exploration sind meist Überblicksdarstellungen auf einem Zusammenschluss von Daten (zum Beispiel der Hierarchie-View, Adjazenzmatrizen, Parameter) als Basis hilfreich, um detailliertere Analysen vorzunehmen, während letztere oft eine gerichtete Suche von einzelnen Werten einschließt (zum Beispiel die Suche nach einer konkreten Parameterausprägung), da nur so die genannten Anforderungen berücksichtigt werden können und eine geeignete Visualisierung zur Unterstützung von Analyseprozessen zum Beispiel in der Konnektomik realisiert werden kann.

1.3 Konnektomanalyse in *neuroVIISAS*

Nachdem die Entwicklung der Konnektomik sowie der Bereich der visuellen Datenanalyse charakterisiert wurden, erfolgt in diesem Abschnitt eine Beschreibung von ausgewählten Funktionalitäten in dem Framework *neuroVIISAS* (neuro Visualization Image Information System Analysis and Simulation program) zur Konnektomanalyse.

NeuroVIISAS wurde entwickelt, um die Einschränkungen der in 1.1 benannten Projekte zu umgehen und plattformunabhängig eine Vielzahl an flexiblen Verfahren zur Konnektomanalyse zur Verfügung zu stellen. Die unterschiedlichen Konnektomdaten, die zum Verständnis der Gehirnfunktion beitragen können, können in *neuroVIISAS* zusammengeführt und analysiert werden. Die hochinteraktiven integrierten Methoden des Frameworks beinhalten sämtliche Aspekte der Konnektomanalyse, wie multivariate Statistiken (10 hierarchische Clustering Algorithmen, Multidimensional Scaling, Kohonen Self-organizing Maps, Principal Component Analysis, etc.), Community Detection, Vulnerability Analyse, Hub und Rich-Club Analyse, 3D-Visualisierung von Analyseergebnissen und Populationsbasierte Simulationen. *NeuroVIISAS* wird zudem ständig weiterentwickelt, um die Qualität und die Möglichkeiten der Analyseprozesse zu verbessern und zu erweitern. Im Rahmen dieser Arbeit werden folgende Komponenten vorgestellt, da sie in der Konnektomanalyse aufgrund des vorhandenen Datencharakters und der analytischen Fragestellungen häufige Repräsentationen der Konnektomdaten darstellen:

- Matrizendarstellung von Kantenparametern
- Bestimmung und Aufbereitung von globalen Netzwerkparametern
- Bestimmung und Aufbereitung von lokalen Netzwerkparametern (Knotenparameter)
- Durchführung von Motivanalysen

Sämtliche Methoden werden in einer spezifischen, interaktiven GUI zur Verfügung gestellt, der *erweiterten Konnektivitätsanalyse*. Um verschiedene Konnektome unter bestimmten Aspekten analysieren zu können, erlaubt es *neuroVIISAS*, mehrere dieser User Interfaces zu öffnen.

1.3.1 Organisation der Daten

Wie in Abschnitt 1.2 beschrieben, bilden die komplexen Daten einen wesentlichen Teil der Visualisierungen. In *neuroVIISAS* stellen die Regionen (Knoten) von multiplen, zusammengeführten Daten aus diversen Erzeugungsverfahren häufig hierarchisch angeordnete Hirnregionen dar, welche mit Knotenparametern versehen sind. Dies beinhaltet die Hirn-Seite, eine Lang- und mindestens eine Kurzbezeichnung (diese sind meist standardisiert) und eine zugewiesene Farbe einer zentralen oder peripheren Region des Nervensystems. Zwischen diesen Regionen sind Verbindungsdaten beziehungsweise Kantenparameter in Form einer Liste von Experimenten mit Eigenschaften erfasst, zum Beispiel Art der untersuchten Verbindung, Bezeichnung, Quellregion, Zielregion, bestimmte Verbindungsstärke, Geschlecht des untersuchten Subjekts, verwendeter Tracertyp sowie ein Literaturverweis des Experimentes. Dieser Verweis erlaubt die Identifikation der zugrundeliegenden Publikation. Zur Analyse können zusätzliche Knotenparameter in Form von lokalen Netzwerkparametern bestimmt werden. Desweiteren besteht die Möglichkeit, weitere Kantenparameter, wie Distanz zwischen 2 Knoten, die Communicability oder Ergebnisse verschiedener Simulationsverfahren zu berechnen. Nach der Auswahl eines spezifischen Projektes und gegebenenfalls der Auswahl einer Variante (Anordnung der Regionen nach anatomischen oder funktionellen Gesichtspunkten) lässt sich mittels der erweiterten Konnektivitätsanalyse das Konnektom analysieren. Dazu

wird die Hierarchie der Regionen als Dreiecksdarstellung in Baumform angezeigt. Diese Methode wird auch im Graph-Visualisierungssystem CGV am Lehrstuhl für Computergraphik der Universität Rostock zur Hierarchiedarstellung verwendet (Tominski et al., 2009). Durch Interaktionen kann das Konnektom spezifiziert werden, indem Regionen aufgeklappt (zusätzliche Darstellung der Unterregionen), zugeklappt (Verbergen von Unterregionen), hinzugefügt und entfernt werden. Das jeweilig ausgewählte Blattknotenlevel beschreibt dabei eine spezifische Regionenauswahl. Diese Konfiguration kann sehr zeitaufwändig sein, sodass die Auswahl gespeichert werden kann. Bezogen auf diese Auswahl sind verschiedene Registerkarten vorhanden, welche als grafische Steuerelemente die Auswahl bestimmter, voneinander getrennter Analysefunktionen ermöglichen. Die Konfigurationen von Regionen und der jeweiligen Registerkarten werden in einem Informationspanel zusammengefasst. Abbildung 1.2 zeigt die wichtigsten Komponenten der erweiterten Konnektivitätenanalyse. Eine spezifische Matrix stellt für die Regionenauswahl einen bestimmten Kantenparameter dar. Die Matrixdarstellung erfordert dabei aufgrund ihrer quadratischen Eigenschaft einen statischen Platzverbrauch. Dies ist insbesondere wichtig, da die Netzwerkgröße in Abhängigkeit der geladenen Projekte unbegrenzt ist. Die wichtigsten Funktionen der Matrizen werden im Folgenden beschrieben.



fasst den aktuellen Konfigurationszustand zusammen.

1.3.2 Matrizen

Neben der gängigen Darstellung von Adjazenzen ist eine Besonderheit in *neuroVIISAS*, dass Kantenparameter sowohl durch Experimentdaten (z.B. Stärke der Verbindung), als auch durch die Bestimmung abgeleiteter Parameter aus diesen Daten (z.B. Distanzen) vorliegen können. Es ist für die weitere Analyse von Bedeutung, ob sie hinsichtlich der Regionenauswahl zwischen diesen Knoten (*direkt*) oder aber zusätzlich zwischen Regionen unterhalb der Hierarchie bestimmt wurden (*kumulativ*, hierarchische Kantenparameter). Es kann ausgewählt werden, ob eine direkte oder kumulierte Kantenansicht erfolgen soll. Es stehen viele Matrizen mit Parametern mit quantitativem Wertebereich zur Verfügung, wie zum Beispiel Anzahl der Autoren, die eine Verbindung beschrieben haben (diskret), Diskrepanz (kontinuierlich), Validität (kontinuierlich). Außerdem kann ein Kantenparameter mit *heterogenem* Wertebereich in einer Matrixdarstellung vorkommen. Als Beispiel soll hier die Nennung der Parameter *Edge-Count* und Stärke der Verbindung mit ihren Wertebereichen dienen:

- *Edge-Count*: quantitativ diskret sowie qualitativ ordinal (*Not present*; *Fibers of passage*)
- Stärke der Verbindung: qualitativ nominal (-3 ; -2 ; -1 ; $-0,5$; 0) sowie qualitativ ordinal ($0,5$; 1 ; $1,5$; 2 ; $2,5$; 3 ; 4)

Not present beschreibt eine untersuchte Verbindung, welche als nicht vorhanden klassifiziert wurde. *Fibers of passage* stellt dagegen eine Verbindung dar, welche die Quell- und Zielregion nur passiert. Sämtliche Ausprägungen der Stärke der Verbindung sind qualitativer Natur und werden gesondert zugewiesen. Desweiteren weisen sämtliche Matrizen eine Farbkodierung für das Fehlen von Daten (*NoData*) auf. Die beiden eingeführten Matrizen sind in Abbildung 1.3 veranschaulicht. Für die Abbildung der Datenwerte auf die Matrixzellen wird pro Matrix eine GUI zur Farbklassendefinition bereitgestellt. Für jede Matrix ist eine Standard-Farbskala anwendbar. Es obliegt dabei dem Nutzer, gut unterscheidbare Farbskalen zu erstellen. In ihr können interaktiv Intervallgrenzen und zugehörige -farben festgelegt werden sowie eine Farbe für Klassen von Werten, die nicht in die jeweiligen Intervalle fallen, was in

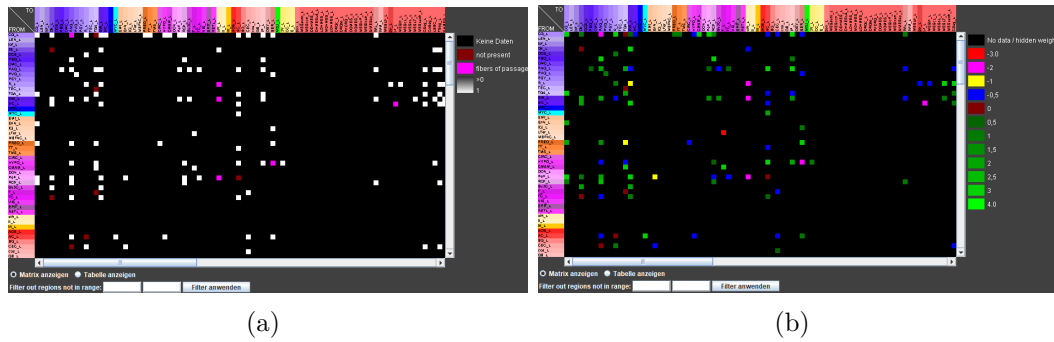


Abbildung 1.3: Darstellung von 2 Matrizen mit heterogenen Wertebereichen, deren Farbabbildung durch die jeweiligen, rechts neben der Matrix positionierten Legenden ersichtlich ist. (a) *Edge-Count*-Matrix. (b) Stärke der Verbindung. Diese Abbildung soll den allgemeinen Aufbau der durch eine bestimmte Registerkarte gewählten Matrix verdeutlichen.

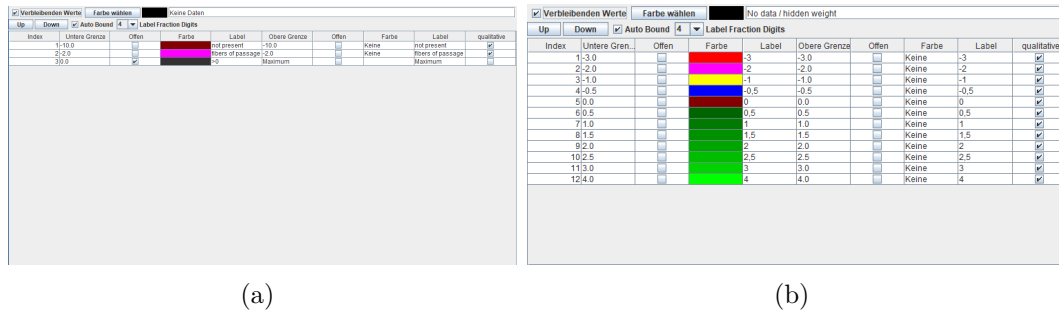


Abbildung 1.4: Aufbau der Farbklassendefinition der in Abbildung 1.3 dargestellten Matrizen. Jede konfigurierbare Zeile repräsentiert durch eine gewählte Farbe für jeweils Ober- und Untergrenze einen Wertebereich oder durch eine Farbe für Ober- und Untergrenze einen Wert. (a) *Edge-Count*-Matrix. (b) Stärke der Verbindung.

den Standardfarbklassen vieler Matrizen die Werte für *NoData* repräsentieren. Dies ist beispielhaft in Abbildung 1.4 gezeigt. Dadurch lassen sich qualitative, quantitative und heterogene Farbskalen definieren. Die Wahl aller Farbklassen spiegelt sich dynamisch in den Legenden wider. Anhand eines matrizenabhängigen, konfigurierbaren Histogrammes können zusätzlich die Häufigkeiten sämtlicher Werte analysiert werden. Dieses Histogramm wird dynamisch an Änderungen hinsichtlich der Farbzusordnungen sowie der Selektion bestimmter Verbindungen in der Matrix angepasst (siehe Abbildung 1.5).

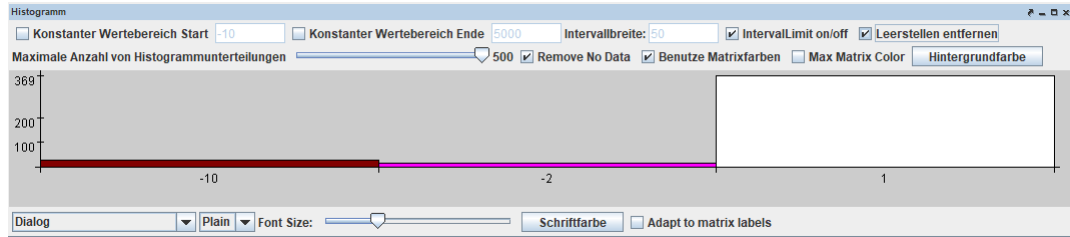


Abbildung 1.5: Konfigurierbare Histogramme erlauben die Identifikation der Häufigkeiten aller auftretenden Werte der Matrizen.

Pro Matrix werden eine Vielzahl an Filtermöglichkeiten zur Verfügung gestellt. Dies schließt das Ausblenden von Kantenparameterwerten direkter sowie kumulierter Kanten anhand mehrerer, parameterspezifisch wählbaren Bedingungen mit ein. Ein weiteres Beispiel von abgeleiteten Kantenparametern, welche durch Matrizen repräsentiert werden, stellt die Diskrepanz oder die Non-Exist-Exist-Eigenschaft dar, mit deren Hilfe unter anderem die Aussagekraft von vorliegenden Experimenten untersucht werden kann (Schmitt et al., 2018).

1.3.3 Globale und lokale Netzwerkparameter

Die Konnektivität innerhalb von Netzwerken lässt sich jedoch auch global untersuchen, indem allgemeine Netzwerkeigenschaften, wie Anzahl der Knoten und Kanten, Anzahl reziproker Kanten oder der Durchmesser berechnet werden. Mittelwerte, die über lokale Eigenschaften berechnet werden, können ebenso die Analyse als globale Eigenschaften unterstützen. Interessant ist auch, weitere lokale Netzwerkeigenschaften von Regionen zu bestimmen, wie Anzahl von Input- und Outputverbindungen. Beide Gruppen von Parametern sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden.

Globale Parameter

Über 50 Parameter erlauben in *neuroVIISAS* Aussagen über die globale Struktur des Netzwerkes (siehe Abbildung 1.6). Dies beinhaltet unter anderem einfach zu interpretierende und zu berechnende Parameter, wie Anzahl der Knoten, der isolierten Knoten und Kanten, aber auch den Netzwerkdurchmesser (maximale Pfadlänge) oder die Vulnerabilität. Sämtliche Parameter und deren formale Definition sind in (Rubinov and Sporns, 2010; Schmitt et al., 2012,

2016) zu finden. Ein wesentliches Merkmal des Frameworks ist die Implementationsoffenheit, womit die Integration neuer Parameter jederzeit möglich ist.

Um herauszufinden, wie zufällig die Struktur eines empirischen Netzwerkes ist, wurden 10 konfigurierbare Zufallsmodelle in dem globalen Analysemodul zur Verfügung gestellt. Diese zufälligen Netze werden anhand der Knotenanzahl, Kantenanzahl und des mittleren Clusterkoeffizienten gebildet. Bisher sind folgende Modelle in *neuroVIISAS* integriert:

- ER: Erdős-Rényi (Erdős and Rényi, 1959).
- WS: Watts-Strogatz (Watts and Strogatz, 1998).
- BA: Barabási-Albert (Albert and Barabási, 2002).
- MBA: Modified Barabási-Albert (Eipert, P., persönliche Mitteilung). Das modifizierte Eipert-Modell basiert auf dem Barabási-Albert-Graph. Der Algorithmus beginnt jedoch mit einer festen Anzahl von Knoten. Kanten werden iterativ hinzugefügt.
- OHO: Ozik-Hunt-Ott (Ozik et al., 2004).
- MO: Modified OHO (Eipert P., persönliche Mitteilung). Die OHO Randomisierung, welche modifiziert wurde.
- RW: Rewiring (Rao et al., 1996). Ein Grad-erhaltendes Randomisierungsmodell.
- RR: Reciprocal (Schmitt, O.; Eipert, P., persönliche Mitteilung). Das Verfahren beschreibt eine Rewiring-Randomisierung, welche sowohl den Grad, als auch die Reziprozitäten erhält.
- KSW: Klemm-Eguiluz (Klemm and Eguiluz, 2002). Ein Small-World Randomisierungsmodell.
- AvgCC: Average Cluster Coefficient (Palla et al., 2010). Verfahren zur multifraktalen Netzwerkgenerierung, bei dem über den mittleren Clusterkoeffizienten des empirischen Netzwerkes optimiert wird.

Eine Auswahl an Parametern wird tabellarisch als Überblick gegenübergestellt, wobei in Abhängigkeit der Anzahl der generierten Zufallsmodelle pro Verfahren der jeweilige Parameter gemittelt wird. Die tabellarische Darstellung ist beispielhaft in Abbildung 1.6 veranschaulicht.

Globale Parameter																					A - O - X							
Knoten		355	Kanten		14	Selbstbezüglichkeiten		136	Ipsilateral_L		139	Ipsilateral_R		71	Kontralateral		3.0	Avg_DG	0.0	Unierdichte (%)	157	C _y	10.0	C _y C	7.0	Avg_HD		
Colat Source IPSI		2	Colat Source CONTRA		1	Colat Target IPSI		2	Colat Target CONTRA		8	Colat complete		0	AffColat Source (PSI)		0	AffColat Sources CONTRA		0	AffColat Target (PSI)		0	AffColat complete		8	Path of length 2	
Randomisierungen		<input checked="" type="checkbox"/> Erdos Renyi	<input checked="" type="checkbox"/> Watts-Strogatz	<input checked="" type="checkbox"/> Barabasi-Albert	<input checked="" type="checkbox"/> Modified BA	<input checked="" type="checkbox"/> Modified OHO	<input checked="" type="checkbox"/> Rewriting	<input checked="" type="checkbox"/> Reciprocal	<input checked="" type="checkbox"/> KE SW	<input checked="" type="checkbox"/> Target AvgCC																		
Anzahl	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Parameter	0.2	β	1.0	β	1.0	β	1.0	β	0.1	β	100.0	β	100.0	β	100.0	β	100.0	β	100.0	β	100.0	β	100.0	β	100.0	β	100.0	β
Name		Real network		5	Erdos Renyi		122	Barabasi-Albert		47.5	Modified BA		7	Modified OHO		107	Rewriting		107	Reciprocal		0	KE SW		72	Target AvgCC		
Isolierte Knoten		1		1	1		1	1		15	1		1	1		1	1		1	1		0	1		72	3.5		
Zusammenhangskompo.		4		4	4		36	4		8.5	4		0.5	4		18	45		45	45		0	3.5		20.5	20.5		
Reziproke Kanten		45		45	0.0047		0.7113	0.0226		0.0226	0.0082		0.0082	0.0049		0.0082	0.1761		0.1761	0.1761		0	0.3448		49.9735	49.9735		
Reziprozität		1.9107		1.9107	0.5203		1.7943	0.5444		0.5444	1.8107		1.8107	0.5444		1.8107	0.9448		0.9448	0.9448		0	1.8864		2.191	2.191		
Heterogenität		1.9332		1.9332	0.9263		1.6935	1.6935		1.6935	2.2747		2.2747	1.9545		1.9332	1.8864		1.8864	1.8864		0	1.8864		7.1044	7.1044		
Degree distribution entropy		7		7	45.5		6.5	6.5		6.5	12.5		12.5	20.5		20.5	22.5		22.5	22.5		0	22.5		3.1809	3.1809		
Durchmesser		3		3	9.2668		3.2843	3.2843		3.2843	4.6039		4.6039	7.552		7.552	8.479		8.479	8.479		0	8.479		3.1809	3.1809		
Durchschnittliche Pfadla.		2.2333		2.2333	0.4246		0.663	0.663		0.663	3.7436		3.7436	6.6639		6.6639	3.0665		3.0665	3.0665		0	3.0665		2.6165	2.6165		
Durchschnittliche Pfadla.		2.2333		2.2333	0.1047		0.1477	0.1477		0.1477	0.0869		0.0869	0.0341		0.0341	0.1076		0.1076	0.1076		0	0.1076		0.2755	0.2755		
Zentralität		0.195		0.195	0.8736		0.8736	0.8736		0.8736	0.9347		0.9347	0.8681		0.8681	0.949		0.949	0.949		0	0.949		0.8943	0.8943		
Central point dominance		0.95		0.95	1.1228		1.2247	1.2247		1.2247	0.3515		0.3515	1.124		1.124	3.6988		3.6988	3.6988		0	4.3116		9.211	9.211		
Average subgraph centra.		4.7565		4.7565	0.0094		0.0094	0.0094		0.0094	0.1343		0.1343	0.1002		0.1002	0.0942		0.0942	0.0942		0	0.1345		0.1345	0.1345		
Mittlerer Clusterkoeffizient		0.1346		0.1346	0.0694		0.0694	0.0694		0.0694	0.3729		0.3729	0.2087		0.2087	0.0962		0.0962	0.0962		0	0.2261		10.056	10.056		
Average flow coefficient		0.0694		0.0694	0.2178		0.2178	0.2178		0.2178	0.044		0.044	39.886		39.886	27.4237		27.4237	27.4237		0	38.1145		38.1145	38.1145		
Small-worldness		36.9208		36.9208	0.393		0.393	0.393		0.393	0.7874		0.7874	0.4648		0.4648	0.3174		0.3174	0.3174		0	0.5537		0.5537	0.5537		
Modularity		0.3141		0.3141	0.4607		0.4607	0.4607		0.4607	0.5999		0.5999	0.3911		0.3911	0.2751		0.2751	0.2751		0	0.5805		0.5805	0.5805		
Directed Modularity		0.3141		0.3141	0.1009		0.1009	0.1009		0.1009	0.0043		0.0043	0.0313		0.0313	0.113		0.113	0.113		0	0.0467		0.0467	0.0467		
Transitivity		0.1507		0.1507	0.0448		0.0448	0.0448		0.0448	0.0658		0.0658	0.0849		0.0849	0.0518		0.0518	0.0518		0	0.0758		0.0758	0.0758		
Global Efficiency		0.0448		0.0448	0.0728		0.0728	0.0728		0.0728	0.2752		0.2752	0.3911		0.3911	0.2422		0.2422	0.2422		0	0.3102		0.3102	0.3102		
Harmonic mean		22.3406		22.3406	17.32		17.32	17.32		17.32	15.1879		15.1879	11.6785		11.6785	19.9505		19.9505	19.9505		0	13.2478		13.2478	13.2478		
Vulnerability		0.0748		0.0748	0.1341		0.1341	0.1341		0.1341	0.1676		0.1676	0.0844		0.0844	0.0959		0.0959	0.0959		0	0.3136		0.3136	0.3136		
Local Efficiency		0.0956		0.0956	0.0091		0.0091	0.0091		0.0091	0.0088		0.0088	0.0223		0.0223	0.0059		0.0059	0.0059		0	0.1106		0.1106	0.1106		
Directed assortativity coef.		-0.1564		-0.1564	0.0082		0.0082	0.0082		0.0082	-0.1336		-0.1336	-0.0006		-0.0006	-0.1208		-0.1208	-0.1208		0	-0.2611		-0.2611	-0.2611		
Cyclic coefficient		0.0218		0.0218	0.0155		0.0155	0.0155		0.0155	0.0453		0.0453	0.0271		0.0271	0.0237		0.0237	0.0237		0	0.0243		0.0243	0.0243		
Average search informati.		0.9715		0.9715	4.2219		4.2219	4.2219		4.2219	8.4346		8.4346	1.1811		1.1811	10.314		10.314	10.314		0	9.9019		9.9019	9.9019		
Knotty-centredness		0.1546		0.1546	0.0347		0.0347	0.0347		0.0347	0.0426		0.0426	0.3193		0.3193	0.205		0.205	0.205		0	0.0997		0.0997	0.0997		
Scale-Free Eigenschaft		0.081		0.081	0.09		0.09	0.09		0.09	0.17		0.17	0.21		0.21	0.078		0.078	0.078		0	0.4		0.4	0.4		
Exponential approximation		0.13		0.13	0.11		0.11	0.11		0.11	0.04		0.04	0.34		0.34	0.081		0.081	0.081		0	0.46		0.46	0.46		
Exponential approximation		0.04		0.04	0.13		0.13	0.13		0.13	0.19		0.19	0.13		0.13	0.13		0.13	0.13		0	0.86		0.86	0.86		
Exponential approximation		0.04		0.04	0.43		0.43	0.43		0.43	0.02		0.02	0.51		0.51	0.04		0.04	0.04		0	0.13		0.13	0.13		

Show table of differences

Compare modules for different gammas

Compare parameters

Abbildung 1.6: Überblick über globale Parameterwerte des empirischen Netzwerkes in der zweiten Spalte. Über der Tabelle sind 2 Zufallsmodelle pro Verfahren gewählt. Die restlichen Spalten zeigen die Mittelung der Parameterwerte pro Verfahren.

Lokale Parameter

Um den Stellenwert oder Rang jeder Region eines Netzwerkes zu beurteilen, eignen sich lokale Netzwerkparameter. Derzeit sind 57 verschiedene Knotenparameter integriert. Hierzu gehören vor allem diverse Zentralitätsmaße. Es sind auch komplexe Parameter, wie Katz-Index und Shapley-Index bestimmbar, teilweise auch komplexitätsbedingt approximierbar. Ein wesentlicher abgeleiteter Parameter in dieser Komponente ist der mittlere Rang einer Region, welcher aus den einzelnen Rängen über jeweils sämtliche gewählte lokale Parameter bestimmt wird.

Alle wählbaren Parameter werden bestimmt und überblicksartig in Tabellenform abgebildet. Die Zeilen bestimmen die Regionen, die Spalten die Parameter. Nach Selektion der Regionenzeilen werden die Regionen in der Dreieckshierarchie und in den anderen Darstellungen markiert. Interaktiv kann hier weiterhin eine parameterabhängige beziehungsweise spaltenweise Sortierung vorgenommen werden. Neben der implementationsunabhängigen Integration weiterer interner Parameter stellt der iterative Import von externen Parametern, wie zum Beispiel die Stärke von Proteinexpressionen oder die Anzahl von Neuronen, eine weitere spezielle Eigenschaft dieser Tabelle dar. Eine Übersicht über die Tabelle liefert Abbildung 1.7. Die lokalen Parameter lassen sich dann mit diversen Korrelationsanalysen und Visualisierungstechniken auf Zusammenhänge untersuchen. Dazu zählen unter anderem die Darstellung der Parameter in parallelen Koordinaten, Lateralitätsdiagramme, horizontale Balkendiagramme, Rangdiagramme oder geschachtelte zirkuläre Tortendiagramme mit gebündelten Kanten.

1.3.4 Motivsuche

Die Bestimmung der Häufigkeit von Motiven (Subgraphen) ist notwendig, um herauszufinden, ob einzelne Motive in unterschiedlichen Konnektomen besonders häufig auftreten und welche Regionen an der Bildung von Motiven besonders häufig beteiligt sind (Schreiber and Schwöbbermeyer, 2005). Mittels Isomorphismussuche werden dabei im Multithreading-Modus Subgraphen im Netzwerk identifiziert. In *neuroVIISAS* wird zur Motivanalyse anhand einer speziellen Registerkarte eine GUI zur Verfügung gestellt. Diese erlaubt als Ba-

Index		Name	Filiert	HD	REC	AvgRank	DO _{All}	DO _{Out}	DO _{In}	CDC	L _{W_{All}}	L _{W_{Out}}	L _{W_{In}}	L _{W_{Rec}}	Katz	L _{Circle}	Triag	CyCIC	Ecc _{Out}	Ecc _{In}
1	0	Central_gray_L	0	8	5	31	33	24	9	0.273	0.667	0.667	0.667	0.6	152.252	1	89	0.1	3	0
2	0	11.emissal_nucle_L	0	8	0	67.732	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	2.longitudinal_fascicles_L	0	8	0	68.357	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	3.nucleus_of_Darcschewi...	0	8	1	36.071	12	6	6	0.5	0.75	0.667	0.833	1	125.855	2	22	0.039	5	0
5	0	4.Oculomotor_system_L	0	8	0	68.536	2	1	1	0.5	0.5	1	0	0	9.712	6	0	0.083	6	0
6	0	5.Parabigeminal_nucleus_L	0	8	1	55.454	5	4	1	0.2	0.8	0.75	1	1	46.748	2	6	0.153	4	0
7	0	6.Paracaudomotor_nucle_L	0	8	0	69.454	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	7.Penaueductal_gray_L	0	8	7	25.786	29	13	16	0.552	0.793	0.923	0.688	0.857	287.615	1	103	0.066	4	0
9	0	8.Perventricular_gray_matt.	0	8	0	70.893	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	5	0
10	0	9.Rostre_system_L	0	8	0	67.696	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0	10.Red_nucleus_L	0	8	1	37.036	14	9	5	0.357	0.714	0.667	0.8	1	95.029	1	10	0.034	5	0
12	0	11.Tectum_L	0	8	0	69.786	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	12.Tegmental_area_L	0	8	1	35.464	10	5	5	0.5	1	1	1	1	118.025	1	27	0.087	4	0
14	0	13.Edinger_Westphal_nucle...	0	8	5	28.786	20	10	10	0.5	0.9	1	0.8	1	186.808	2	63	0.078	4	0
15	0	14.Ventralist_nucleus_of_C...	0	8	1	44.125	14	11	3	0.214	0.571	0.636	0.333	0	59.24	2	24	0.053	4	0
16	0	15.Melencophalon_L	0	8	0	69.571	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	16.Myelencephalon_L	0	8	1	61.732	2	1	1	0.5	1	1	1	1	37.806	2	0	0	6	0
18	0	17.Ermenceo_region_L	0	8	0	65.732	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	0	18.Endopiriform_system_L	0	8	0	53.589	4	2	2	0.5	0.75	0.5	1	0	33.513	3	4	0.146	4	0
20	0	19.Islands_of_Calleja_L	0	8	1	62.804	2	1	1	0.5	1	1	1	1	20.961	2	0	0	5	0
21	0	20.Lamina_terminalis_L	0	8	0	63.846	2	1	1	0.5	1	1	1	0	5.105	0	0	0	6	0
22	0	21.Magnocellular_basal_fore.	0	8	0	66.786	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23	0	22.Pneypic_region_L	0	8	3	37.464	11	7	4	0.364	0.727	0.714	0.75	0.667	100.202	2	21	0.112	3	0
24	0	23.Tenax_beta_L	0	8	0	60.357	3	1	2	0.667	0.667	1	0.5	0	49.526	5	2	0.1	6	0
25	0	24.Tuberomammillar_syste...	0	8	0	68.821	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	0	25.Circumventricularorgans	0	8	0	70.266	1	0	1	1	1	0	1	0	16.356	0	0	0	0	0
27	0	26.Hypothalamus_L	0	8	1	34.857	15	11	4	0.267	0.733	0.727	0.75	1	83.654	2	41	0.072	4	0
28	0	27.Mammillary_body_L	0	8	0	48.732	5	2	3	0.5	0.8	1	0.667	0	70.489	3	3	0.112	5	0
29	0	28.Other_nucle_L	0	8	0	68.071	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	0	29.Panformica_nucleus_L	0	8	3	31.714	15	11	4	0.267	0.733	0.636	1	1	133.247	2	54	0.134	3	0
31	0	30.Retrochiasmatic_area_L	0	8	1	34.876	11	5	6	0.545	0.818	1	0.667	1	67.236	1	20	0.061	4	0
32	0	31.Superacotomotor_cas_L	0	8	1	48.339	4	2	2	0.5	0.5	1	1	1	78.777	2	0	0.153	5	0
33	0	32.Thalamus_L	0	8	0	47.911	7	1	6	0.857	0.714	1	0.667	0	40.697	4	1	0.064	5	0
34	0	33.Tuber_citereum_area_L	0	8	1	48.375	4	3	3	0.5	0.833	1	0.667	1	90.176	2	16	0.14	5	0
35	0	34.Visual_system_L	0	8	0	66.536	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36	0	35.Eccentricity_L	0	8	0	69.454	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 1.7: Überblick über lokale Parameterwerte eines empirischen Netzwerkes. Die Zeilen stellen die einzelnen Regionen, die Spalten die Parameter dar.

sisfunktionalität unter anderem die automatische Motivgenerierung anhand einer wählbaren Knotenanzahl von 3 bis 5. Anschließend werden sämtliche Kombinationen des Motivs erzeugt, je nachdem, ob die Einbeziehung von Selbstreferenzen gewählt wurde. Für eine Auswahl der generierten Motive kann nun die Häufigkeit der gefundenen Motive tabellarisch als Überblick angezeigt werden, wobei pro Motiv die genauen regionalen Übereinstimmungen in der Dreieckshierarchie markierbar sind. Die Beteiligung aller Regionen an einem bestimmten Motiv ist ebenso als Detail in einer regionenbasierten Darstellung ersichtlich. Der Aufbau beider Fenster ist in Abbildung 1.8 gezeigt.

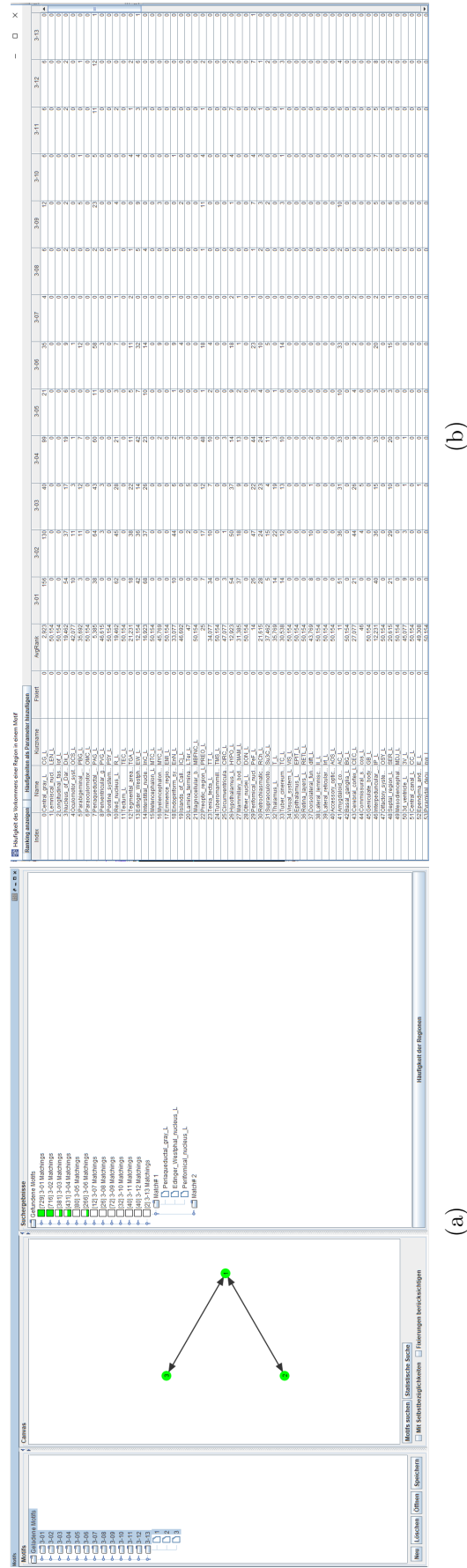


Abbildung 1.8: (a) GUI zur Motivanalyse, in der alle Motivkombinationen mit variabler Knotenanzahl automatisch generiert werden können. Nach Selektion bestimmter Motive werden deren Häufigkeiten im empirischen Netzwerk bestimmt. Durch Selektion der motivabhängigen Suchergebnisse können die beteiligten Regionen identifiziert und in sämtlichen Views markiert werden, in denen ein Regionsbezug gegeben ist. (b) Im zweiten Fenster werden im Gegensatz dazu die Häufigkeiten der Beteiligungen jeder Region an jedem ausgewählten Motiv gezeigt.

Ähnlich zu den globalen Parametern ist es auch hier sinnvoll, das empirische Motivvorkommen, also das Vorkommen im realen Netz, mit jenen in Zufallsnetzwerken zu vergleichen, um die Unterschiede bestimmter Motive im realen Netz zu den zufällig erzeugten Surrogat-Netzwerken herausstellen zu können. In der dazugehörigen GUI werden nach Wahl des Modells und der Anzahl der erzeugten Netze die Vorkommen der auswählbaren Motive als Überblick auf ein Diagramm abgetragen, welches pro Motiv die realen und zufälligen Vorkommen als Punktwolke veranschaulicht. Die Standardabweichung von der mittleren Häufigkeit spannt dabei ein Rechteck auf. Abbildung 1.9 illustriert diese Gegenüberstellung.

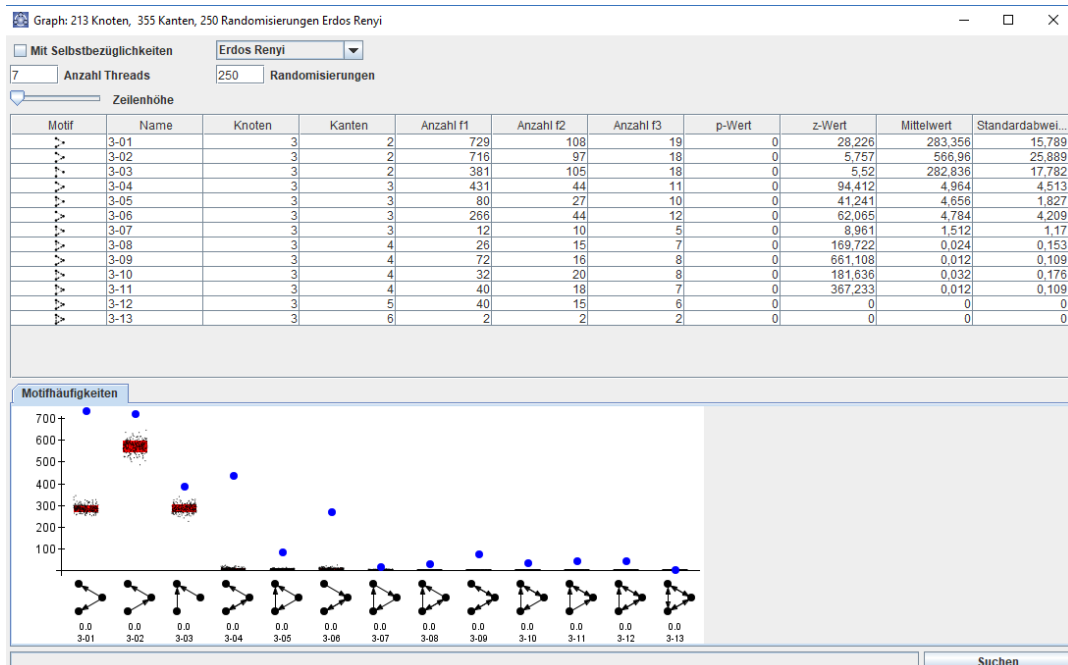


Abbildung 1.9: Überblick über die als ausgefüllte Kreise dargestellten Häufigkeiten des jeweiligen Motivs im Realnetz. Die Punktwolken zeigen die Häufigkeiten des jeweiligen Motivs in Abhängigkeit der Anzahl der generierten Zufallsnetzwerke, über alle Punkte visuell gemittelt durch das rote Rechteck.

Fazit

Aus Sicht der visuellen Datenanalyse ist *neuroVIISAS* ein komplexes, interaktives Framework mit einer Vielzahl an Analyseverfahren, Visualisierungen, statistischen Methoden und Simulationen, sodass im Rahmen dieser Arbeit nicht detailliert auf alle Funktionalitäten eingegangen werden kann. *NeuroVI-*

ISAS eignet sich für explorative und konfirmative Analysen von neuronalen Netzwerken traktografischer und tract-tracing basierter Konnektome, unabhängig von Kantenwichtungen und -richtungen. Es liefert intuitiv interpretierbare, interaktive visuelle und analytische Berechnungsmethoden anhand von Überblicks- und Detailansichten für eine Vielzahl an Aufgaben unter Verwendung von multivariaten Konnektomdaten. Die ständige Erweiterung der Funktionalität erlaubt es, aktuelle Fragestellungen mit fortschreitender Komplexität zu bearbeiten. **Diese Flexibilität und Unabhängigkeit von dedizierter Software, wie Matlab und R oder funktionell eingeschränkter Tools ist ein Alleinstellungsmerkmal.** Nicht nur aufgrund der Verfügbarkeit von immer komplexeren und qualitativ höherwertigen Verfahren zur Generierung von Konnektomdaten, sondern auch durch die Einbeziehung von *Visual Analytics*-Methoden (Cook and Thomas, 2005) werden eine Vielzahl an Fragestellungen für die Computergrafik interessant. Im Folgenden wird auf die Komplexität und den Umfang an existierenden differentiellen Fragestellungen eingegangen, deren Beantwortung in *neuroVIISAS* trotz des hohen Umfangs an bereitgestellten Verfahren und Komponenten bisher nicht möglich ist.

1.4 Differentielle Fragestellungen

Konnektome stellen eine notwendige Komponente zum Verständnis von normalen und erkrankten Nervensystemen dar. Am Beispiel eines Kontrollkonnektoms einer gesunden Laborratte und einem läsionierten Konnektom eines experimentellen Parkinson-Tieres, bei dem eine oder mehrere Regionen funktionell inaktiviert wurden, lässt sich eine differentielle Analyse explorativ anwenden. Wenn Netzwerkveränderungen nach Ausfall von Infarkt-bedingten Läsionen (Schmitt et al., 2017) im Vergleich mit Kontrolltieren mittels explorativer Analyse untersucht werden sollen, lassen sich die konnektionalen Unterschiede zwischen Kontroll- und Läsionsnetzwerken quantitativ charakterisieren.

Konnektommodelle hoher Qualität beziehungsweise Rohdatendichte können genauere Aussagen über die Struktur und Funktion des Nervensystems liefern. Aufgrund der Vielzahl an Datenerzeugungsmethoden (traktografisch, tract-tracing) ist die Verbesserung der Qualität durch Ergänzung von Modellen und analytischen Methoden wichtig. Ein Beispiel dafür ist die Verifikation der

Hypothese, dass sich Konnektivitätsdaten einer Laborratte, welche durch eine Vielzahl an konventionellen monosynaptischen Tract-Tracing-Studien generiert wurden, durch Daten einer geringen Zahl von mono- und transsynaptischen, viralen Tract-Tracing-Studien ergänzen lassen. Anhand der Gegenüberstellung von kohärenten und verschiedenen Verbindungen in diesen Konnektomen können alternative Pfade und damit neue Gruppierungen von Regionen in diesen dichten Konnektomen aufgezeigt werden.

An diesen Beispielen wird deutlich, dass diese Fragestellungen differentieller Natur sind. Dies bedeutet, dass zu deren Beantwortung die vergleichende Analyse der verschiedenen Konnektome notwendig ist. Konnektome werden im Allgemeinen miteinander verglichen, um Erklärungen für strukturelle oder funktionelle Änderungen von Verbindungen und Regionen unter bestimmten Veränderungen von experimentellen Bedingungen oder Faktoren zu finden, welche Einfluss auf die Konnektomarchitektur haben können. Diese Konnektome können als zu vergleichende *Konnektomtypen* klassifiziert werden, welche sich unter einer Vielzahl an Aspekten einteilen lassen, die hier auszugsweise wiedergegeben werden.:

- Human:
 - Gesundheitszustand: gesund, krank
 - Therapiefortschritt: verletzt, behandelt
- Intraspezies-Nicht-Human:
 - Transsynaptische Pfade: Virus-Tract-Tracing-basierte Konnektome, nicht-Virus-Tract-Tracing-basierte Konnektome
 - Verbindungsarchitektur: direkte Verbindungen eines Konnektoms, kumulierte Verbindungen eines Konnektoms
 - Krankheitsmodelle: intakte Kontrolltiere, läionierte Tiere
- Intrinsisch (innerhalb eines Konnektommodells):
 - Hirnseite: links, rechts
 - Lateralität: ipsilateral, kontralateral
- Extrinsisch (verschiedene Konnektommodelle):

- Spezies: Maus, Ratte
- Modellherkunft: BAMS (Bota et al., 2005), Institut für Anatomie (Rostock)

Einen detaillierteren Überblick dazu liefert (Schwanke et al., 2018). Je nach Konnektomtypen sind spezielle differentielle Fragestellungen von Bedeutung. Anhand oben genannter Beispiele beginnt die Vergleichsanalyse meist auf Basis von allgemeinen Gemeinsamkeiten und Unterschieden involvierter Regionen und deren Verbindungseigenschaften. Es existieren jedoch auch Fragestellungen, welche ohne eine Übereinstimmung von Regionen und Verbindungen auf die globale Struktur der zu vergleichenden Konnektome abzielen. Ein Beispiel dafür ist der interregionale Vergleich von Thalamus und Hypothalamus anhand globaler Netzwerkparameter, anhand dessen detaillierte Eigenschaften untersucht werden. Die Anzahl an experimentellen und abgeleiteten Kantenparametern führen neben oben genannten differentiellen Fragestellungen in Bezug auf verschiedene Konnektomtypen auch zu Fragestellungen, welche die Gegenüberstellung verschiedener Kantenparameter sinnvoll machen. Ein Beispiel dafür ist die Verifikation der Hypothese, dass durch viele Autoren beschriebene Experimente eine große Entfernung involvierter Regionen vermuten lassen. In diesem Fall ist der Zusammenhang zwischen der Anzahl der Autoren, welche eine Verbindung beschrieben haben und der abgeleiteten räumlichen Distanz zu untersuchen. Eine weitere differentielle Fragestellung, welche in den Bereich der Motivanalyse fällt, ist, ob es Unterschiede zwischen Häufigkeiten eines bestimmten Motivs auf einer Hirnseite (ipsilateral) und den Häufigkeiten dieses Motivs gibt, dessen beteiligte Regionen auf der gegensätzlichen Hirnseite (kontralateral) liegen. Diese beispielhaften Fragestellungen stellen nur einen Auszug dar. Viele Fragestellungen ergeben sich jedoch während der Analyse. Es hängt von der Fragestellung ab, ob der Fokus auf der Veranschaulichung der konnektionalen Gemeinsamkeiten und Unterschiede liegt, ob und welche lokalen oder globalen Netzwerkparameter herangezogen werden, ob der Vergleich von speziellen Kantenparametern die wichtigste Methode darstellt oder ob eine Kombination dieser Komponenten zur Lösung des differentiellen Problems sinnvoll ist. **Aus diesem Grund muss ein Vergleichskonzept für sämtliche eben genannten Komponenten integriert werden.**

Kapitel 2

Material und Methode

Wie in 1.4 beschrieben, ist bei der Vielzahl an Konnektomtypen und Konfigurationen eine Vielzahl an allgemeinen und speziellen Fragestellungen möglich, die sich zum Teil sukzessive während der Analyse oder durch die Integration neuer Parameter beziehungsweise neuer Analysemethoden ergeben und deren Beantwortung eine bestimmte Kombination an zu betrachtenden Komponenten motiviert. Die Beantwortung der möglichen Detailfragestellungen erfordert daher in Abhängigkeit vom jeweiligen Konnektomtypen eine gesonderte Betrachtung. *Ziel soll es im Rahmen dieser Arbeit jedoch sein, eine allgemeine Vergleichsmethodik mit einem hohen Freiheitsgrad zu entwickeln, um konfigurierbare Konnektome untersuchen zu können. Eine derartige Funktionalität ist nach unserem Wissen in keinem bestehenden Großprojekt integriert, da sie sich nur auf bestimmte Konnektomtypen oder Teilbereiche beschränken.* Dies betrifft auch den Umfang der zugrundeliegenden Daten, diese reichen in *neuroVIISAS* von kleinen Netzen zu Netzen mit 10^2 Knoten und $>10^4$ Kanten. **Solch eine flexible Vergleichssystematik stellt ein Alleinstellungsmerkmal des Frameworks dar.**

Bei der Konnektomanalyse sind wiederkehrende, dynamische Prozesse üblich. Das bedeutet, dass sich die Auswahl an Regionen, die Auswahl an dargestellten Verbindungsinformationen oder die Berechnung von Parametern ständig ändern kann. Diese Änderung der Konfiguration der untersuchten Konnektome soll auch während des Vergleichsprozesses möglich sein. Außerdem ist die zu konzipierende Vergleichssystematik ebenso als dynamischer Prozess zu verstehen. Um die Verallgemeinerung der Anwendbarkeit zu gewährleis-

ten, müssen differentielle Methoden für sämtliche vorgestellten Komponenten entworfen werden. Es ist außerdem notwendig, die bestehenden Koordinationsmechanismen in die Vergleichsanalyse zu integrieren.

Es erfordert als ersten Schritt, eine Charakterisierung des umzusetzenden Vergleichs vorzunehmen, anhand derer ein umfangreicher Anforderungskatalog aufgestellt wird. Dieser Katalog wird dann bei der folgenden Konzeptbeschreibung umgesetzt.

2.1 Anforderungsanalyse

2.1.1 Vergleichssystematik

Verschiedene Konnektome lassen sich in *neuroVIISAS* für komplexe Analysen konfigurieren. Dabei sind 2 Optionen möglich:

1. SPMC - Single Project Multiple Configurations. Hier wird ein Projekt geöffnet. Mehrere Konfigurationen des geöffneten Konnektoms können dabei durch Varianten nach anatomischen oder funktionellen Gesichtspunkten erstellt werden.
2. MPMC - Multiple Projects Multiple Configurations. *NeuroVIISAS* erlaubt ebenso die gleichzeitige Bearbeitung mehrerer Projekte, welche verschiedene Konnektome durch eine Kombination von Projekt und Variante abbilden.

Ein Vergleich verschiedener Konnektome zur Feststellung von Gemeinsamkeiten und signifikanten Unterschieden ist ein fundamentales statistisches Konzept (Yau, 2013). Auf die in 1.4 aufgestellten Konnektomtypen schließt dies in *neuroVIISAS* sämtliche beschriebenen Komponenten, wie Dreiecksdarstellung der Regionenhierarchie, Matrizen, Parametertabellen und die Motivanalyse ein. Diese stellen im Hinblick auf die visuelle Datenanalyse eine Vielzahl an Interaktionsmöglichkeiten, Berechnungsmethoden und Visualisierungstechniken dar.

Methoden des visuellen Vergleich können den Anwender bei der Vergleichsanalyse unterstützen (Gleicher et al., 2011; Gleicher, 2018). Ein visueller Ver-

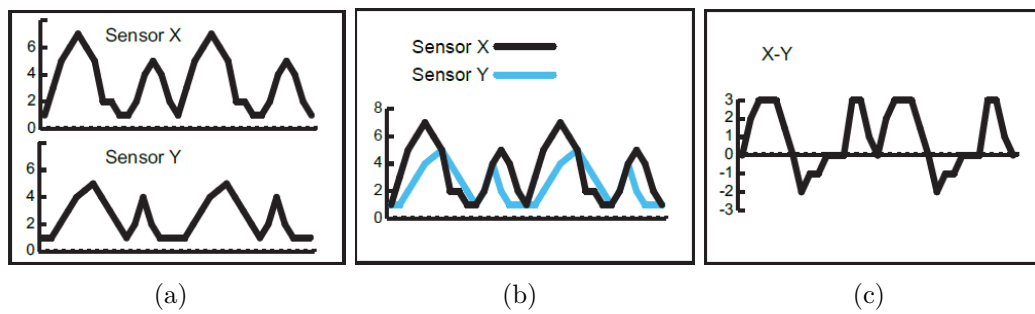


Abbildung 2.1: Gegenüberstellung von impliziter und expliziter Anordnung von Zeitserien, entnommen aus (Gleicher, 2018). (a) Implizite, benachbarte Darstellung. (b) Implizite, überlagerte Darstellung. (c) Explizite Darstellung des Unterschiedes.

gleich läuft meist in mehreren Stufen ab (Tominski et al., 2012; Gleicher, 2018), die bei der Konzeptentwicklung Beachtung finden sollten:

1. Selektion der Vergleichskandidaten.
2. Spezifikation der Ausrichtung der Vergleichsgegenstände.
3. Der eigentliche Vergleichsprozess.

Es gibt dabei mehrere Möglichkeiten, zu vergleichende grafische Kandidaten für den Vergleich anzuordnen (Gleicher et al., 2011; Gleicher, 2018). Dabei wird zwischen einer *impliziten* und einer *expliziten* Vergleichsabbildung unterschieden (siehe Abbildung 2.1). Zwei häufig verwendete implizite Darstellungen sind die überlagernde und die benachbarte Abbildung von zu vergleichenden Ausgangsobjekten. Bei einer expliziten Abbildung wird dagegen der Unterschied von zu vergleichenden Ausgangsobjekten gebildet und dann grafisch veranschaulicht.

Das Veranschaulichen von Gemeinsamkeiten und Unterschieden kann prinzipiell auf mehreren Ebenen realisiert werden. Die erweiterte Konnektivitätsanalyse ist das zentrale Auswertungsmodul in *neuroVIISAS*. Dem Modul werden Daten von Projekten und gegebenenfalls Varianten aus dem Hauptfenster zur Verfügung gestellt. Die Auswahl von Regionen und Registerkarten sowie das Aufrufen von Filtermechanismen und Menüs durch Mausinteraktionen stellen nur einige wählbare Aktionen dar. Diese Funktionen stellen je nach

Konfigurationszustand ein bestimmtes Konnektom eines bestimmten analytischen Zeitpunkts dar. Dieser temporäre Zustand soll jederzeit mit einem Vergleichskonnektom einer anderen geöffneten Konnektivitätsanalyse-GUI verglichen werden können. Dies soll die flexible explorative und konfirmative Analyse je nach Fragestellung ermöglichen. Diese GUI soll für den Vergleichsprozess als **Instanz** bezeichnet werden.

Sämtliche Instanzen stellen demnach potentielle Vergleichskandidaten dar. Je größer jedoch die zu vergleichende Anzahl von Kandidaten ist, umso komplexer wird der Vergleich (Gleicher, 2018). Da mehrere Instanzen wahlweise verglichen werden könnten, bedarf es einer zuverlässigen Lösung (siehe auch Abschnitt 4). Weiterhin lassen sich die meisten differentiellen Fragestellungen durch einen Vergleich von zwei Konnektomtypen (paarweiser Vergleich) spezifizieren (zum Beispiel beim Vergleich von krankem und läsioniertem Konnektom (Schmitt et al., 2017)). Aus diesen Gründen soll ein paarweiser Vergleich der Instanzen aus dem Pool an allen geöffneten Instanzen ermöglicht werden. Die Festlegung eines Referenz- beziehungsweise Kontrollkonnektoms soll ebenso auswählbar sein, da die Reihenfolge des Öffnens der Instanzen unabhängig vom Vergleich sein soll.

Desweiteren ist es nötig, Kriterien für die Auswahl geeigneter Instanzen für den Vergleich festzulegen. Dies erfordert als Grundlage einen Überblick über alle aktuellen Instanzenkonfigurationen, anhand dessen die Selektion der zwei Kandidaten ermöglicht wird. In jeder Instanz erfolgt die Analyse immer auf Basis einer Regionenauswahl als Blattknoten der Hierarchie. Der Grad der Übereinstimmung von Regionen ist die Grundlage für die vergleichende Analyse von Konnektomen vieler zu beantwortenden differentiellen Fragestellungen. Dabei ist von Bedeutung, wieviele und welche Regionen im semantischen und strukturellen Sinn identisch sind, welche nicht identisch sind und welche Regionen exklusiv im Ausgangsnetzwerk vorkommen. Zum Beispiel beim Vergleich von einem kranken und einem gesunden Konnektom können sich je nach Krankheit viele Regionen unterscheiden. Bei mehreren geöffneten Instanzen kranker Konnektome kann so anhand des Grades der regionalen Übereinstimmung schnell entschieden werden, welches Konnektom mit dem gesunden verglichen werden soll. Aus diesem Grund soll als Kriterium zur Auswahl des paarweisen Vergleichs der Grad der regionalen Übereinstimmung aller Instanzen anhand

der Übereinstimmung der internen Bezeichnung verwendet werden, da so eine Region eindeutig in *neuroVIISAS* identifiziert werden kann. Dieser Grad soll dabei als überblicksartig veranschaulicht werden. Weiterhin sollen in einer grafischen Veranschaulichung die Regionen derart angeordnet werden, dass eine Zuordnung von identischen und nichtidentischen Regionen zu den jeweiligen Ausgangsregionen der Vergleichskonnektome möglich ist, sodass schnell identifiziert werden kann, in welchen Instanzen welche Regionen vorkommen.

Es ist sinnvoll, eine intuitive, eindeutige Zuordnungsmöglichkeit sämtlicher Instanzen hinsichtlich des Vergleichs zu integrieren, da sonst Verwechslungen sowohl aller geöffneten Instanzen als auch der zum paarweisen Vergleich vorgesehenen Kandidaten auftreten können (beispielsweise bei der Identifikation des Kontrollkonnektoms).

In *neuroVIISAS* sind die Komponenten in mehreren voneinander abhängigen Views organisiert, welche sich koordiniert an nutzergesteuerte Aktionen anpassen. Der Vergleichsprozess soll deshalb in einer neuen GUI in *neuroVIISAS* stattfinden, um die geänderten Zustände der geöffneten Instanzen zu aktualisieren und umgekehrt. Damit kann sowohl flexibel der Ausgangszustand als auch der Vergleich aktuell in Abhängigkeit von Benutzerinteraktionen angepasst werden. Dies schließt eine Benachrichtigungsmethodik bei Änderungen des Konfigurationszustandes in Bezug auf den aktuellen Vergleich mit ein, um den konsistenten Vergleichszustand zu gewährleisten. Die neue differentielle GUI soll frei angeordnet werden können, um die Freiheitsgrade der Instanzenkonfigurationen nicht einzuschränken.

Desweiteren soll ein flexibles, schnelles Umschalten der zu vergleichenden Instanzen ermöglicht werden. Dazu ist es erforderlich, einen Steuerungsmechanismus zur Auswahl der zu vergleichenden Instanzen zu konzipieren.

2.1.2 Matrixdarstellung

Auf Grundlage genannter Bedingungen sollen zwei Konnektome für einen Vergleich ausgewählt werden können. Eine Vielzahl verschiedener Matrixregisterkarten ermöglicht bisher in *neuroVIISAS* die Analyse diverser Verbindungsparameter, um Gemeinsamkeiten und Unterschiede in Konnektomen sichtbar zu machen. Diese Matrizen sollen verglichen werden können und demnach ähnlich wie in der erweiterten Konnektivitätsanalyse in die differentielle GUI durch

dedizierte Registerkarten eingebaut werden. Das Verfahren soll derart flexibel sein, dass neue Matrizen im erweiterten Konnektivitätsanalyse-Fenster auch im differentiellen Analysefenster ausgewählt werden können. Dies erlaubt dann die differentielle Repräsentation sämtlicher integrierter Matrizen, wie *Edge-Count*-Matrizen, Distanzmatrizen, etc.. Da Matrizen Kantenparameter abbilden und somit exklusive Regionen keinerlei Verbindungsgemeinsamkeiten mit zu vergleichenden Instanzen aufweisen können, sollen zur differentiellen Darstellung der Matrizen nur die *identischen* Regionen herangezogen werden.

Eine Möglichkeit der vergleichenden Analyse wäre, die gesamten Matrizen als Vergleichskandidaten zu betrachten, um Gemeinsamkeiten und Unterschiede zu verdeutlichen. Eine benachbarte Darstellung der zu vergleichenden Matrizen kann jedoch zu Platzproblemen gerade bei einer hohen Anzahl von Regionen führen. Desweiteren kann die notwendige visuelle Zuordnung der jeweiligen abgebildeten Instanzenausprägungen in den Matrixzellen sehr aufwändig sein, was den Vergleichsprozess erschweren könnte. Eine Überlagerung der Vergleichsmatrizen könnte durch die transparente Darstellung von Matrixzellen durchgeführt werden. Dies kann jedoch aufgrund der veränderten Farabbildung zu Fehlinterpretationen führen. Es ist also notwendig, eine geeignete Abbildung von Gemeinsamkeiten und Unterschieden auf Basis einer zu generierenden differentiellen Matrix umzusetzen, die den Vergleich identischer Regionen ermöglicht und in deren *Zellen* die Kodierung der Vergleichsausprägungen vorgenommen wird.

Gemeinsamkeiten und Unterschiede

Der Vergleich von Matrizen in *neuroVIISAS* soll Gemeinsamkeiten und Unterschiede verdeutlichen. Wie bereits beschrieben ist eine gängige Methode des Vergleichs die implizite Abbildung von Vergleichskandidaten oder die explizite Abbildung des Unterschiedes. Wie in Abschnitt 1.3 dargelegt wurde, können in einer bestimmten Matrix Parameter mit quantitativem Wertebereich vorkommen. Dies trifft zum Beispiel auf die Anzahl der Autoren (die eine neuronale Verbindung beschrieben haben), die Distanzmatrix (graphentheoretisch oder räumlich) oder Kombinationen einer spezifischen Anzahl von Kanten zu. Dabei ist häufig von Interesse, welche Ausgangswerte in welcher Instanz größer, gleich oder kleiner sind, zum Beispiel beim Vergleich von Distanzmatrizen.

Je nach Fragestellung kann jedoch auch die Identifizierung des spezifischen Unterschiedes wichtig sein, wenn beispielsweise spezifische Unterschiede der Kantenanzahl herausgestellt werden sollen.

Die bisherige Möglichkeit der Farbklassendefinition erlaubt eine manuelle, zeilenweise Zuordnung von Farben zu Einzelwerten oder Farbverläufen zu Wertebereichen. Umso mehr Intervallklassen für eine geeignete Unterteilung des positiven und negativen Wertebereichs sowie die Farbabbildung auf die arithmetische Gleichheit festgelegt werden sollen, umso höher ist der Aufwand. Aus diesem Grund soll die Funktionalität der Farbklassendefinition erweitert werden, sodass einerseits flexibel Klassen von Wertebereichen anhand der auftretenden Worthäufigkeiten generiert werden können und andererseits diese gewünschten Klassierungen auf eine Auswahl an vordefinierten Farbpaletten abgebildet werden können.

Es können in einer Matrix heterogene Wertebereiche sowie Ausprägungen von *NoData* auftreten. In der *Edge-Count*-Matrix sind beispielsweise neben der quantitativen Kantenanzahl die Werte *Not present* und *Fibers of passage* kodiert. Eine Möglichkeit zum Vergleich ist, ähnlich zu bereits beschriebener Abbildung von quantitativer Gleichheit eine explizite Abbildung der Gleichheit vorzunehmen. Dies trifft beispielsweise auf gleiche Ausprägungen von *NoData* oder *Fibers of passage* zu, deren Gleichheit auf dasselbe visuelle Attribut abgebildet werden könnte, um schnell sämtliche gleiche Wertausprägungen erfassen zu können.

Es kann darüber hinaus nicht nur die Verdeutlichung der Gleichheit, sondern auch die Identifizierung der Ausgangswerte notwendig sein, um einerseits die Gleichheit der Kantenzahl von der Gleichheit der Art der Verbindung unterscheiden und Ausgangswerte identifizieren zu können.

Zur geeigneten Abbildung von Unterschieden ist ebenso festzulegen, wie sämtliche Kombinationsmöglichkeiten von Werten behandelt werden sollen. Neben der oben genannten expliziten Abbildung der Differenz, sofern der selbe Parameter mit quantitativen Ausprägungen vorliegt, ist es bei der Kombination von *NoData* und der Kantenanzahl 5 offen, eine implizite oder explizite Abbildung vorzunehmen. Letztere würde jedoch bedeuten, dass sämtliche Kombinationen der Kantenanzahl mit allen Kombinationen aller anderen Ausprägungen gut unterscheidbar symbolisiert werden müssten. Es ist jedoch

fallabhängig, ob nur das Vorhandensein einer beliebigen Kantenanzahl mit der Kombination von *NoData* zur Analyse ausreichend ist.

Die geeignete Abbildung solcher Kombinationen ist in hohem Maße abhängig von der differentiellen Fragestellung und dem Ziel der Analyse. Eine allgemeine Behandlung für alle Matrizen, Kombinationsfälle und Fragestellungen stellt eine große Herausforderung dar, da es sinnvoll sein kann, explizite Abbildungen von Gleichheit, Ungleichheit und der Ausgangswerte in einer Zelle der differentiellen Matrix unterscheidbar durch geeignete visuelle Attribute zu kodieren. Ein Ansatz für eine adäquate Veranschaulichung ist, dem Anwender ein flexibles Mapping-Werkzeug zur Verfügung zu stellen, welches maßgeschneidert für den Vergleich bestimmter Matrizen anhand einer spezifischen Fragestellung eine geeignete Abbildung von Gemeinsamkeiten und Unterschieden ermöglicht. Dieses Tool muss so flexibel sein, dass für jede Kombinationsmöglichkeit der jeweiligen Wertebereiche sämtlicher zu betrachtenden Parameter eine explizite oder implizite Abbildung sowohl der Gemeinsamkeiten, als auch der Unterschiede aus einem Pool an visuellen Attributen ermöglicht. Diese Flexibilität erfordert jedoch einen komplexen Präprozess vor dem Vergleich beliebiger Matrizen. Aus diesem Grund ist die Integration einer *initialen Abbildung von Gemeinsamkeiten und Unterschieden* notwendig. Im Rahmen dieser Arbeit sollen diese standardisierten Abbildungen anhand der möglichen Kodierung der Kombinationen beliebiger Werte beschrieben werden. Sie sollen einen Überblick über Gemeinsamkeiten und Unterschiede beliebiger Matrizen liefern.

Gegenüberstellung verschiedener Parameter

Wie in Abschnitt 1.4 beschrieben, sind auch Matrizenvergleiche verschiedener Parameter notwendig, wie zum Beispiel die Gegenüberstellung der Anzahl von Autoren und die räumliche Distanz der beschriebenen Regionen. Aus diesem Grund müssen zusätzlich variable Registerkarten zur Verfügung gestellt werden, welche in Abhängigkeit der Instanzenzustände der frei wählbaren Matrizen jeweils eine differentielle Matrix liefern. Auch für diese Matrizen ist ein allgemeines Verfahren zur initialen Abbildung der Unterschiede umzusetzen. Da keinerlei Gemeinsamkeiten vorliegen, ist eine Gegenüberstellung der Ausgangswerte zu integrieren. Die oben genannte Problematik der Kombina-

tionsmöglichkeiten ist in diesem Fall umso größer, da durch das Fehlen von Gemeinsamkeiten die Zahl der Kombinationsmöglichkeiten steigt.

Häufigkeitsanalyse

Eine Möglichkeit des Histogrammvergleichs stellt die benachbarte Darstellung der Instanzenhistogramme dar. Ähnlich zu der beschriebenen Problematik der Anordnung von Matrizen wird aufgrund der Möglichkeit der verschiedenen Parameter und Wertebereiche sowohl von einer überlagernden, als auch benachbarten Darstellung der Histogramme abgesehen und ein differentielles Histogramm als sinnvoll erachtet. Die explizite Abbildung von Histogrammbalken für jede Kombination impliziter Werte sowie expliziter Kodierungen der Gemeinsamkeiten und Unterschiede soll hier die Basis bilden, um einerseits spezifische Häufigkeiten zu identifizieren und andererseits die geforderte interaktive Zusammenfassung von Wertebereichsklassen zu unterstützen. Hinsichtlich der Kombinationsmöglichkeiten von Parametern unterschiedlicher Wertebereiche sowie verschiedener Parameter soll für jede zu entwickelnde initiale Abbildung ein Balken zur Häufigkeitsanalyse veranschaulicht werden. Es muss daher ein spezieller Histogrammtyp entwickelt werden, der Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Parameterausprägungen aufzeigt. In den Legenden der Matrix müssen sich diese Kombinationen der Werte beziehungsweise Wertebereiche widerspiegeln.

Ähnlich zu der zu entwickelnden Regionsübersicht sollen sämtliche differentiellen Matrixvergleiche den jeweiligen Verbindungen der Instanzen zugeordnet werden können.

2.1.3 Netzwerkparameter-Tabellen

Globale Netzwerkparameter

In *neuroVIISAS* können globale Parameter tabellarisch den gemittelten Parametern von 10 Zufallsmodellen gegenübergestellt werden. Wie bei den Matrizen soll auch hier eine dedizierte Registerkarte für den Vergleich globaler Parameter zur Verfügung stehen. Nach deren Auswahl sollen die Werte sämtlicher Parameter der zu vergleichenden realen Netze tabellarisch gegenübergestellt werden, wobei die absolute Differenz in einer eigenen Tabellenspalte gezeigt

werden soll. Da die Wertebereiche jedoch sehr unterschiedlich sein können, soll auch die relative Differenz in einer zusätzlichen Tabellenspalte dargestellt werden. Eine Sortierungsmöglichkeit der zu erzeugenden zwei Differenzenspalten soll die Bestimmung der minimalen und maximalen Unterschiede unterstützen.

Die globalen Parameter des empirischen Netzwerkes werden in *neuroVISAS* mit Mittelwerten aller erzeugten Zufallsnetze pro Modell tabellarisch gegenübergestellt. Um die Ähnlichkeit der globalen Netzwerke für jedes gewählte Modell zu vergleichen, müssen die Werte der Modelle in Kombination mit den empirischen Ausgangsnetzwerken dargestellt werden. Da die meisten Parameter unterschiedliche Wertebereiche aufweisen, soll für jeden gewählten Parameter ein Diagramm dargestellt werden. In jedem dieser Diagramme sollen pro Zufallsmodell die Ausprägungen des Parameters sowohl für die Modellwerte, als auch die Ausprägungen der empirischen Netzwerke abgetragen werden. Darüber hinaus müssen die globalen Netzwerkparameter der jeweiligen Instanz zugeordnet werden können. Die Auswahl der Modelle wird dabei interaktiv festgelegt.

Lokale Netzwerkparameter

In der Registerkarte für den Vergleich lokaler Parameter sollen sämtliche Parameter tabellarisch verglichen werden können. Zusätzlich zu einer Differenzenspalte ist auch hier die Integration einer Spalte für die relative Differenz notwendig, um den verschiedenen Wertebereichen der Parameter gerecht zu werden. Eine Sortiermöglichkeit soll die Veranschaulichung der kleinsten und größten Änderungen unterstützen. Ebenso wie bei der globalen Netzwerkparametertabelle soll eine Zuordnung eines Parameters zur jeweiligen Instanz möglich sein. Dies hat auch den Vorteil, dass beide Tabellen ein relativ konsistentes Format aufweisen.

2.1.4 Motivanalyse

Die vergleichende Motivanalyse soll auch in dem differentiellen Fenster zur Konnektivitätsanalyse als Registerkarte zur Verfügung stehen. Die automatische, aber auch interaktive Motivgenerierung stellt für den Vergleich von Motivhäufigkeiten in Konnektomen eine wichtige Funktionalität dar und muss

daher integriert werden. Anhand der gewählten Motive sollen die Häufigkeiten des Auftretens der gefunden Motive einer Instanz tabellarisch den Häufigkeiten in der anderen Instanz gegenübergestellt werden. Desweiteren muss die Identifizierung aller Regionen, welche ein bestimmtes Motiv bilden, interaktiv ersichtlich sein.

In *neuroVIISAS* werden bisher Punktwolken von Motivhäufigkeiten pro Motiv für eine wählbare Anzahl von Zufallsmodellen (10 implementierte Verfahren) der Häufigkeit von Motiven des empirischen Netzwerkes in einem Diagramm gegenübergestellt. In der differentiellen Motivanalyse sollen gut unterscheidbar die Häufigkeiten pro Instanz abgetragen werden. Sämtliche Motivhäufigkeiten sollen den jeweiligen Instanzen zugeordnet werden können.

2.1.5 Kernanforderungen

In diesem Abschnitt erfolgt eine zusammenfassende Aufstellung der Kernanforderungen zur vergleichenden Konnektomanalyse.

Vergleichssystematik

- Entwicklung einer allgemeingültigen Vergleichsmethodik in einer von den zu vergleichenden Konnektomen unabhängigen, koordinierten GUI.
- Veranschaulichung der Konfigurationszustände der Instanzen, inklusive Möglichkeit der Zuordnung der Konfigurationen zur jeweiligen Instanz.
- Anordnung neuer Registerkarten für Vergleiche von Matrizen, globaler und lokaler Parameter sowie der Motivanalyse.
- Zu vergleichende Konnektome beziehungsweise Instanzen müssen jederzeit konfigurierbar sein.
- Entwicklung einer Überblicksdarstellung zur Zuordnung jeder Region zu allen Regionen der geöffneten Instanzen anhand der internen Bezeichnung.
- Konzipierung einer flexiblen Steuerung zur schnellen Auswahl und zum schnellen Umschalten von paarweise zu vergleichenden Instanzen anhand

des Grades der regionalen Übereinstimmung mit allen Regionen aller geöffneten Instanzen, flexible Festlegung eines Kontrollkonnektoms.

- Umsetzung einer interaktiven Zuordnungsmöglichkeit der zu vergleichenden Regionen zu den Instanzen.

Behandlung von Matrizen

- Integration dedizierter Registerkarten für vorhandene Matrizen sowie variabler Registerkarten für Vergleiche von Matrizen verschiedener Parameter auf Basis identischer Regionen.
- Integration einer initialen, zellbasierten Vergleichsmethodik für Gemeinsamkeiten und Unterschiede von Werten. Im Falle des Auftretens von quantitativen Wertausprägungen soll die Farbklassendefinition erweitert werden, so dass interaktiv Wertebereichsklassen anhand der differentiellen Häufigkeiten generiert werden können. Desweiteren ist eine Integration von vordefinierten Farbpaletten umzusetzen, welche den variabel generierbaren Wertebereichsklassen zugewiesen werden können. Desweiteren soll die Gleichheit quantitativer Werte sowie deren Ausgangswerte explizit kodiert werden.
- Im Fall von Kombinationen von nicht-quantitativen Wertausprägungen ist ebenso eine explizite Standard-Abbildung der Gemeinsamkeiten ähnlich zu quantitativer Gleichheit sowie der Ausgangswerte zu realisieren.
- Hinsichtlich des Vergleichs verschiedener Parameter soll eine geeignete Gegenüberstellung der Ausgangswerte umgesetzt werden.
- Entwicklung eines speziellen differentiellen Histogrammes, welches sämtliche Kodierungen von Kombinationen von Werten als einzelne differentielle Balken veranschaulicht.
- Integration von geeigneten Legenden für alle initial kodierten Kombinationsmöglichkeiten.
- Möglichkeit der Zuordnung von Regionen und Verbindungen zu den jeweiligen Instanzen.

Parametertabellen

- Umsetzung einer tabellarischen Gegenüberstellung aller globalen Parameter und Integration von sortierbaren Tabellenspalten für absolute und relative Differenzen sowie Quotienten.
- Umsetzung eines Diagrammes für jeden globalen Parameter zum visuellen Vergleich der Ausprägungen der gewählten Zufallsmodelle mit den Werten der empirischen Ausgangsnetzwerke.
- Zuordnungsmöglichkeit der Ausprägungen zu den Instanzen.
- Umsetzung einer tabellarischen Gegenüberstellung aller lokalen Parameter und Integration von sortierbaren Tabellenspalten für absolute und relative Differenzen und Quotienten.
- Zuordnungsmöglichkeit der Ausprägungen zu den Instanzen.

Motivanalyse

- Integration einer Möglichkeit der automatischen Motivgenerierung, welche für beide zu vergleichenden Instanzen gültig ist.
- Tabellarische Gegenüberstellung der gefundenen Häufigkeiten zu jenen der Vergleichsinstanz.
- Integration einer Möglichkeit der Identifizierung aller Regionen, welche ein bestimmtes Motiv bilden.
- Umsetzung eines Diagrammes zur motivabhängigen visuellen Gegenüberstellung der Häufigkeiten aller gefundenen Motive der Zufallsmodelle sowie der empirischen Netzwerke.
- Zuordnungsmöglichkeit der Häufigkeiten zu den Instanzen.

2.2 Konzept zur differentiellen Konnektomanalyse

In diesem Abschnitt erfolgt eine Beschreibung des entwickelten Konzeptes unter Beachtung der aufgestellten Anforderungen.

2.2.1 Systematik des Vergleichsprozesses

Der Vergleichsprozess soll anhand einer neuen differentiellen GUI ermöglicht werden, welche mit den geöffneten Instanzen interagiert. Dazu wurden dedizierte Views in das neue Fenster integriert, welches beispielhaft in Abbildung 2.2 veranschaulicht wird.

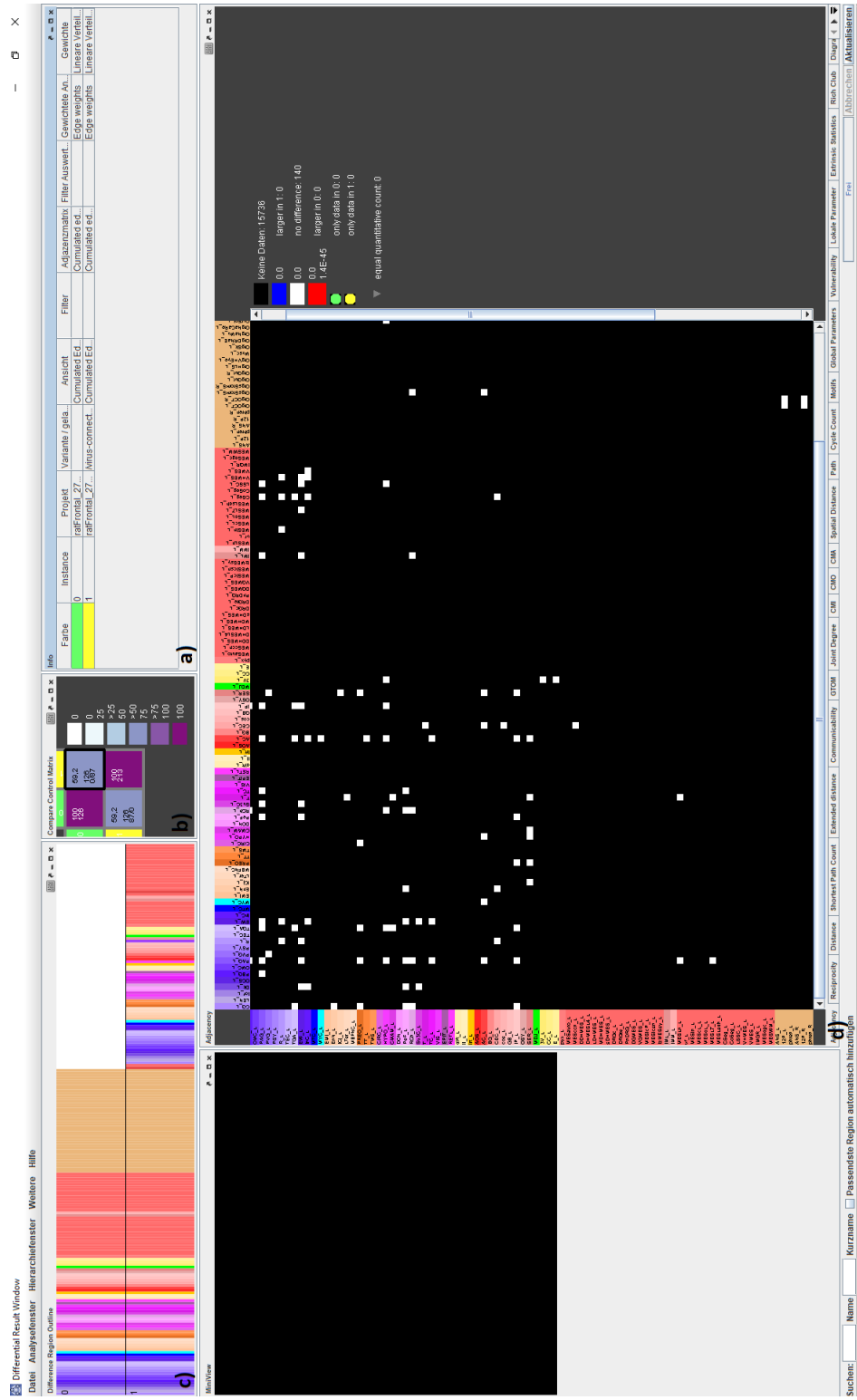


Abbildung 2.2: Aufbau der differentiellen Konnektivitätsanalyse am Beispiel von 2 geöffneten Instanzen. (a) Informationspanel. (b) Vergleichskontrollmatrix. (c) Region Outline. (d) Registerkarten mit geöffneten, differentieller Adjazenzmatrix (dünnbesetzt).

A - 0.4										B - 0.4									
Farbe	In	Project	Variante / getadene hals	Ansicht	Filter	Adjazanzmatr.	Filter Ausw.	Gewichtete Anly.	Gewichte	Farbe	Instance	Project	Variante / gets	Ansicht	Filter	Adjazanzmatr.	Filter Auswert.	Gewichtete An.	Gewichte
0		raffrontal_27_04_2018	variant0	Cumulated Ed.		Cumulated edges		Edge weights	Lineare Verteilung	0		raffrontal_27_04_2018	variant0	Cumulated Ed.		Cumulated ed.		Edge weights	Lineare Verteilung
1		raffrontal_27_04_2018	variant0	Cumulated Ed.		Cumulated edges		Edge weights	Lineare Verteilung	1		raffrontal_27_04_2018	variant0	Cumulated Ed.		Cumulated ed.		Edge weights	Lineare Verteilung

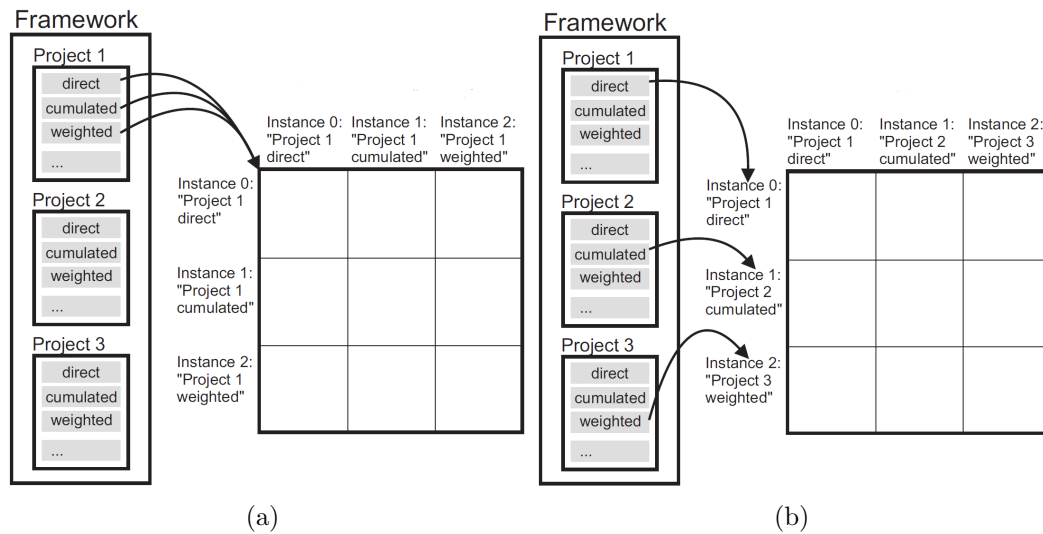


Abbildung 2.4: Allgemeine Vergleichsmöglichkeiten in Abhängigkeit der Kombination von Projekt und Variante, entnommen aus (Schwanke et al., 2018), welche durch die *Vergleichskontrollmatrix* repräsentiert werden. (a) SPMC-Vergleich. (b) MPMC-Vergleich.

Vergleichskontrollmatrix

Desweiteren soll ein flexibler Steuerungsmechanismus zur Auswahl und zum Umschalten von paarweise zu vergleichenden Instanzen integriert werden. Hierzu wurde eine *Vergleichskontrollmatrix* umgesetzt. Die Zeilen- und Spaltenheader stellen die in dem differentiellen *Informationspanel* festgelegten Instanzenbezeichnung und -farbe dar. Jede Matrixzelle ist dabei eine selektierbare Schaltfläche für die Auswahl der paarweise zu vergleichenden Instanzen. Die Matrixform gestattet es, **Konnektominstanzen unabhängig der Reihenfolge des Öffnens zu vergleichen, eine flexible Festlegung des Kontrollkonnektoms zu ermöglichen und ein schnelles, interaktives Umschalten zwischen den Instanzen in der differentiellen Konnektivitätenanalyse-GUI**. Abbildung 2.4 zeigt diese Kombinationsmöglichkeiten.

Als Kriterium zur Auswahl der Instanzen wurde der Grad der regionalen Übereinstimmung mit sämtlichen Instanzen anhand der internen Bezeichnung der Regionen festgelegt. Er beinhaltet bei paarweise zu vergleichenden Instanzen zwei Mengen an Regionen, für die die Ähnlichkeit und Unterschiedlichkeit mithilfe des Jaccard-Indexes (Tan et al., 2006) anhand der internen Bezeich-

nung (disjunkte Abkürzungen der Regionen) bestimmt werden kann:

$$J(A, B) = \frac{|A \cap B|}{|A \cup B|} \quad (2.1)$$

A beziehungsweise B sind dabei die Menge der Regionen in der jeweiligen Instanz. Der Zähler beschreibt somit die **Anzahl identischer Regionen**, der Nenner die Vereinigung sämtlicher in beiden Instanzen vorkommenden Regionen. Der Grad bedeutet dann prozentual die Anzahl identischer Regionen in Relation zur Vereinigung der Regionen der zu vergleichenden Instanzen. Mithilfe des Jaccard-Indexes wird zusätzlich die Anzahl der nur in einer Instanz vorkommenden Regionen sowie die Anzahl der nur in der zu vergleichenden Instanz vorkommenden Regionen bestimmt, welche als **Anzahl exklusiver Regionen** bezeichnet werden soll. Diese Werte werden aufgrund der Matrixform für alle Kombinationen an geöffneten Instanzen berechnet. Um einen Überblick über die paarweisen regionalen Übereinstimmungen zu ermöglichen, welcher die Auswahl der zu vergleichenden Instanzen unterstützen soll, wird eine Einfärbung der jeweiligen Matrixzelle in Abhängigkeit des Wertes vorgenommen. Zur Abbildung dieses quantitativen Wertebereiches auf eine sequentielle Farbskala dient hier die angepasste Farbklassendefinition zur flexiblen Manipulation und Optimierung zu integrierender Farbpaletten. In Abschnitt 2.2.2 wird diese im Detail vorgestellt. Der Nutzer ist angehalten, für die Abbildung der Instanzen und des Grades der regionalen Übereinstimmung unterschiedliche Farben zu wählen, da ansonsten eine ähnliche Abbildung von Farben auf unterschiedliche Werte irreführend sein kann.

Um die Auswahl von zu vergleichenden Instanzen anhand der oben genannten Werte vornehmen zu können, wird die regionale Übereinstimmung und die Anzahl identischer Regionen in die Zellen der Diagonale der Matrix eingetragen, welche in dem Fall die Anzahl der vorhandenen Regionen bedeuten. In alle anderen Zellen wird zusätzlich die Anzahl exklusiver Regionen eingetragen. Das Konzept ist in Abbildung 2.5 verdeutlicht.

Region Outline

Zusätzlich zur Anzahl der identischen und exklusiven Regionen sowie des Grades der regionalen Übereinstimmung wurde zur visuellen Gegenüberstellung

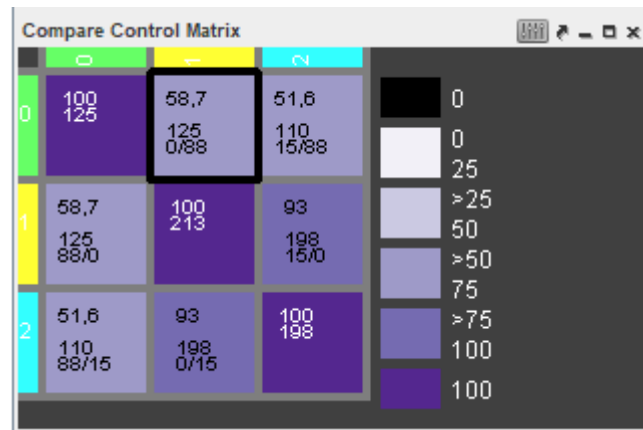


Abbildung 2.5: *Vergleichskontrollmatrix* von 3 geöffneten Instanzen mit selektierter Auswahl von Instanz 0 und 1. Die Instanzenamen und jeweilig gewählten -farben sind am Spalten- bzw. Zeilenheader angegeben. Die Schaltflächen sind nach dem Grad der regionalen Übereinstimmung anhand der wählbaren, sequentiellen Farbpalette kodiert. Die Intervallgrenzen sind ebenso anpassbar. In den Schaltflächen ist der Grad der regionalen Übereinstimmung (1. Zeile) sowie die Anzahl der identischen (2. Zeile) und exklusiven (3. Zeile) Regionen eingetragen. Anhand dieser Matrix und der in Abbildung 2.6 gezeigten *Region Outline* kann sowohl die Auswahl der zu vergleichenden Instanzen als auch ein schnelles Umschalten zwischen ihnen gewährleistet werden.

aller Regionen sämtlicher Instanzen eine Übersicht in einem getrennten Fenster entwickelt, welche als *Region Outline* bezeichnet werden soll. Mit ihr kann überprüft werden, welche Regionen in welchen Instanzen vorkommen. Hierzu erfolgt eine Aufteilung der Bildschirmfläche horizontal nach Spalten und vertikal nach Zeilen. Die Anzahl der Zeilen wird durch die Anzahl geöffnete Instanzen bestimmt. Die Anzahl der Spalten stellt die Vereinigung aller Regionen sämtlicher Instanzen dar. Nach dieser Aufteilung erfolgt die Abtragung jeder Region, welche jeweils ein Rechteck bildet. Die Reihenfolge der Zeilen wird durch die aktuelle paarweise Auswahl in der *Vergleichskontrollmatrix* bestimmt. Nach deren Änderung werden die jeweiligen Zeilen umsortiert, um eine direkte Zuordnung der paarweisen Regionen zu unterstützen. Die Einfärbung der Region wird anhand ihrer Originalfarbe vorgenommen, um die schnelle Zuordnung zur jeweiligen Instanz zu ermöglichen, da in jeder Instanz für eine identisch bezeichnete Region eine verschiedene Farbe vergeben worden sein kann. Als weitere Unterstützung zur regionalen Instanzenzuordnung erfolgt die Einblendung der gewählten Instanzenbezeichnung.

netzwerken diverser Größen verglichen werden sollen, ist eine Skalierung sämtlicher Regionen auf die *Region Outline* Fenstergröße nicht immer sinnvoll. Aus diesem Grund lässt sich eine variable Regionenbreite festlegen. Über einen Scrollbalken kann die Sicht auf die *Region Outline* geändert werden, falls die abgetragenen Regionen die Fensterbreite überschreiten. **Die Kombination von *Region Outline* und *Vergleichskontrollmatrix* erlaubt als Ergebnis ein schnelles, interaktives Umschalten von zu vergleichenden Instanzen.**

Ablauf des Vergleichsprozesses

In die differentielle Konnektivitätsanalyse wurden zusätzlich neue Registerkarten für Vergleiche von Matrizen, globaler und lokaler Parameter sowie der Motivanalyse integriert. Der Vergleichsprozess wird anhand des Ablaufplans in Abbildung 2.7 verdeutlicht. Dieser Prozess gestattet es, mehrere Projekte und Varianten zu laden und eine Vielzahl an Konnektominstanzen zu öffnen und zu konfigurieren. Mit Hilfe der *Vergleichskontrollmatrix* und der *Region Outline* der differentiellen Konnektivitäten-Analyse-GUI können geeignete Instanzenpaare selektiert und die Vergleichsmethodik anhand der Komponenten spezifiziert und initiiert werden. Falls während des Vergleichsprozesses neue Projekte geladen, andere Varianten ausgewählt oder die Instanzenkonfigurationen geändert werden, werden die Änderungen in den Vergleichsprozess integriert. **Diese Vorgehensweise erhöht die Flexibilität der differentiellen Analyse, da der Nutzer anhand von Analyseergebnissen den Vergleichsprozess dynamisch anpassen kann.** In den nächsten Abschnitten wird auf diese Komponenten eingegangen.

2.2.2 Matrix-Views

Zur vergleichenden Betrachtung von Matrizen wurden Registerkarten für dedizierte, als auch variable differentielle Matrizen integriert. Der Vergleich folgender Matrizen soll beispielhaft das Konzept verdeutlichen, da sämtliche Kombinationen von Datencharakteristika und Wertebereichen abgedeckt sind:

- Differentielle *Edge-Count*-Matrix (Kantenanzahl mit heterogenem Wertebereich, *NoData*)

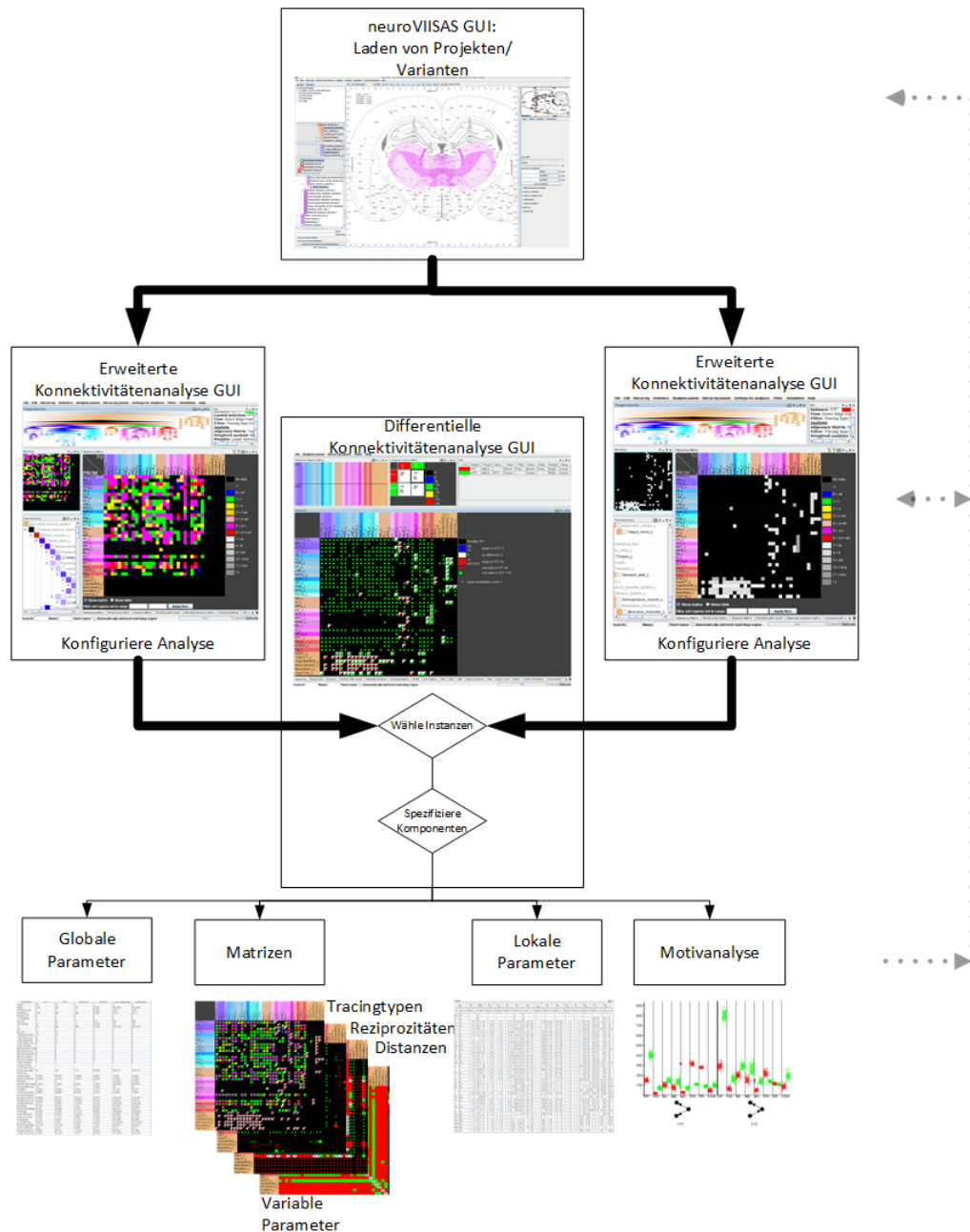


Abbildung 2.7: 1. Schritt: Laden von Projekten und Varianten. 2. Schritt: Konfiguration der Ausgangskonnektome. 3. Schritt: Selektion des zu vergleichenden Instanzenpaars in der differentiellen GUI. 4. Schritt: Ansteuerung der Instanzen durch Vergleichsspezifizierung (globale Parameter, lokale Parameter, Matrizen, Motive). 5. Schritt: Initiieren des Vergleichsprozesses. Diese Abläufe können nach Änderungen in den jeweiligen Schritten wiederholt werden und erlauben dadurch einen flexiblen Vergleichsprozess (gepunktete Verbindungen).

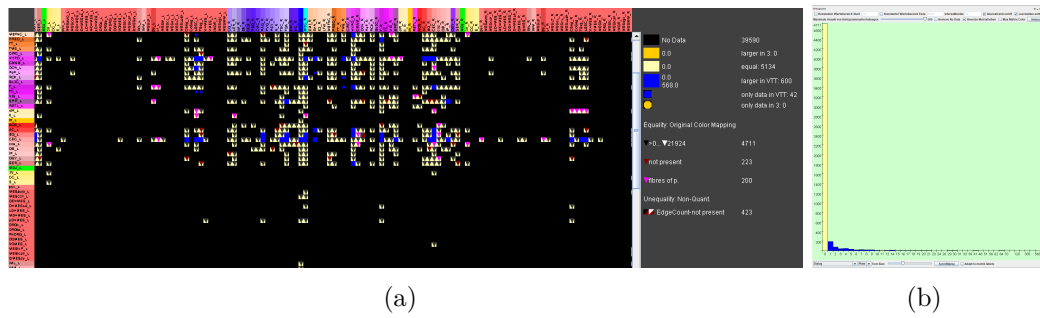


Abbildung 2.8: (a) Ausschnitt einer differentiellen *Edge-Count*-Matrix mit Kodierung der positiven und negativen Werte in den jeweiligen Instanzenfarben. Gleiche Werte sind gelb markiert. Blaue Matrixzellen zeigen größere Werte in der Kontrollinstanz. (b) Das zugehörige Histogramm verdeutlicht eine hohe Häufigkeit gleicher Werte (gelber Histogrammbalken) sowie der differentiellen Ausprägungen durch Einfärbungen der Balken anhand der Farbklassendefinition. In diesem Fall treten verschiedene positive Werte auf (mehrere blaue Histogrammbalken).

- Vergleich Anzahl der Autoren, die Verbindungen beschrieben haben (quantitativer Wertebereich, *NoData*) mit räumlicher Distanz (quantitativer Wertebereich, *NoData*)

Gemeinsamkeiten und Unterschiede

Für die initiale Abbildung von Differenzen von Parametern mit **quantitativen** Ausprägungen wurde eine Standardabbildung umgesetzt. Dabei wird jeweils eine Farbklass für die negativen und positiven Werte sowie für die quantitative Gleichheit definiert. Da die positiven Differenzen bedeuten, dass die Ausgangswerte in der Kontrollinstanz größer sind, werden Werte dieser Klasse in der gewählten Farbe der Kontrollinstanz eingefärbt. Negative Ausprägungen erhalten demnach die Farben der zu vergleichenden Instanz. **Dies erlaubt das schnelle visuelle Zuordnen von der Instanz, in der die Ausgangswerte größer sind sowie von gleichen Ausprägungen in beiden Instanzen.** Abbildung 2.8 zeigt eine differentielle *Edge-Count*-Matrix, in der positive und negative Werte in den Instanzenfarben initial kodiert sind sowie das zugehörige Histogramm der quantitativen Ausprägungen.

Die Abbildung sämtlicher Unterschiede auf mehrere Farbklassen für den positiven und negativen Wertebereich kann sinnvoll sein, um die Differenzen



Abbildung 2.9: 3 Klassen von integrierten Farbpaletten für 5 verschiedene Wertebereichsklassen. Die Anzahl der Klassen wird dynamisch an die in der Farbklassendefinition vorhandenen Wertebereichsklassen angepasst.

quantifizieren zu können. Um solch eine flexible Farabbildung zu gewährleisten, wurden spezielle Farbpaletten integriert. Um den negativen und positiven Wertebereich dynamisch zu unterteilen, wurde eine Auswahl an ColorBrewer-Farbpaletten (Harrower and Brewer, 2003) in die allgemeine Farbklassendefinition integriert. Die Farbpaletten sind vordefiniert und schließen sequentielle, kategorische und divergierende Farbzuzuordnungen ein. Diese 3 Klassen von Paletten sind am Beispiel von 5 Wertebereichsklassen in Abbildung 2.9 veranschaulicht. **Erstere erlauben in der erweiterten Konnektivitätsanalyse im Gegensatz zur bisherigen, manuellen Farbzuteilung das flexible Anwenden und Umschalten von passenden Farbpaletten, während letztere sich für das dynamische Zuweisen der positiven und negativen Wertebereiche in der differentiellen Analyse eignen. Sie erlauben je nach Typ eine gute Unterscheidung der Wertebereiche.** Der zugehörige Quellcode, der auf der Webseite <https://github.com/rcsb/colorbrewer> verfügbar ist, wurde dazu in *neuroVIISAS* wie folgt erweitert. Diese Farbpaletten können dynamisch an die Wertebereiche angepasst werden. Bei Entfernen von Werten oder Wertebereichen in der Farbklassendefinition sowie beim Hinzufügen von Werten oder Wertebereichen durch die Farbklassendefinition wird die Anzahl der Farbklassen der Farbskalen automatisch angepasst.

Durch Selektion der jeweiligen Palette wird diese auf die in der Farbklassendefinition vorhandene, initiale oder angepasste Wertebereichsdefinition angewendet. Die vordefinierten divergierenden Farbskalen erlauben jedoch nur eine gleiche Anzahl an positiven und negativen Wertebereichen. Es kann jedoch sein, dass der Nutzer eine genauere Unterteilung des positiven Wertebereichs im Vergleich zum negativen vornehmen möchte. **Aus diesem Grund kann die Anzahl der positiven und negativen Unterteilungen vom Nutzer angepasst werden beziehungsweise dynamisch verschoben werden,**



Abbildung 2.10: Interaktives Anpassen der Anzahl positiver und negativer Unterteilungen. Das weiße Quadrat jeder divergierender Palette stellt die Gleichheit dar. (a) 4 negative und 4 positive Unterteilungen. (b) 2 negative und 6 positive Unterteilungen.

sodass die geeignete Anzahl an negativen und positiven Unterteilungen, die auch ungleich sein kann, einstellbar ist. Dies ist beispielhaft in Abbildung 2.10 anhand von 9 Wertebereichsklassen verdeutlicht.

Abbildung 2.8 zeigt die initiale Unterteilung in gleiche, positive und negative Werte. Um spezifische Wertebereiche veranschaulichen zu können, kann der Nutzer die Anpassung der Wertebereichsklassen zur Verfeinerung manuell durch Hinzufügen von Zeilen in die Farbklassendefinition, welche unter anderem Untergrenzen, Obergrenzen, Farbzuzuweisung und Legendenbezeichnung adressieren, vornehmen. Die Unterteilung der Wertebereiche würde das Löschen der jeweiligen Zeile der Intervallklasse und das Hinzufügen und Konfigurieren von mindestens zwei neuen Zeilen bedeuten. Deshalb wurde die bestehende Histogrammfunktionalität erweitert und ein Selektionsmechanismus integriert, welcher dynamisch neue Wertebereichsklassen definiert. Anhand der differentiellen Einzelwerte können Unter- und Obergrenzen automatisch in die Farbklassendefinition übernommen werden. Die selektierten Balken bestimmen dabei die neuen Unter- und Obergrenzen. Auf diese neuen Intervallklassen können dann beliebige Farbpaletten angewandt werden, welche sich in der differentiellen Legende widerspiegeln. Abbildung 2.11 zeigt diesen Prozess. Als Ergebnis wird die neue Farbzuzuweisung automatisch in die Matrixdarstellung übernommen, was in Grafik 2.12 verdeutlicht ist. **Dieses Vorgehen erlaubt eine flexible Konfiguration der Darstellung quantitativer Wertaussprägungen im positiven und negativen Wertebereich sowie die Gleichheit von Werten.**

Die oben genannte Methodik kodiert die Gleichheit quantitativer Werte explizit. Es können jedoch auch gleiche **qualitative** Werte in den Instanzen vorkommen, wie zum Beispiel *Not present* oder *Fibers of passage*. Es ist notwendig,

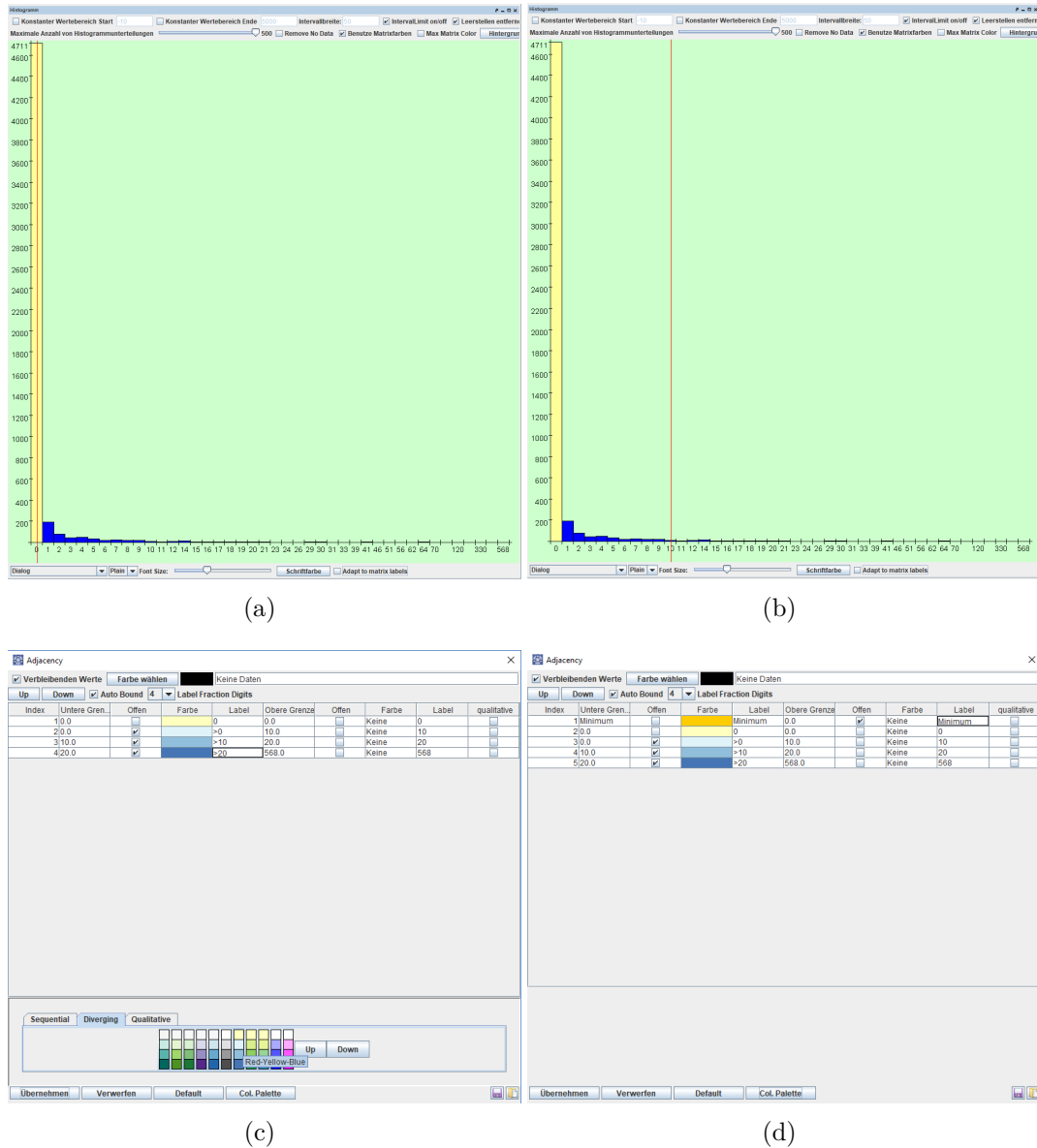


Abbildung 2.11: Beispielhafter Ablauf der dynamischen Farbabbildung der differentiellen Werte anhand des Histogrammes. Der gelbe Balken zeigt eine hohe Zahl an gleichen Werten im Gegensatz zu den positiven Differenzen. Es wird ein Wertebereich von 0-10 selektiert (1. und 11. Balken). (a) Selektion der Untergrenze (rote Linie auf dem 1. Balken). (b) Die rote Linie stellt die Obergrenze dar (11. Balken). (c) Automatische Übernahme in die Farbklassendefinition, Zuweisung einer Farbpalette mit Blautönen für den positiven Bereich. Dies wird mit den Wertebereichen von 10-20 sowie 20-568 wiederholt (2. bis 4. Zeile). (d) Zuweisen der Farbe der Vergleichsinstanz für sämtliche negativen Werte (1. Zeile).

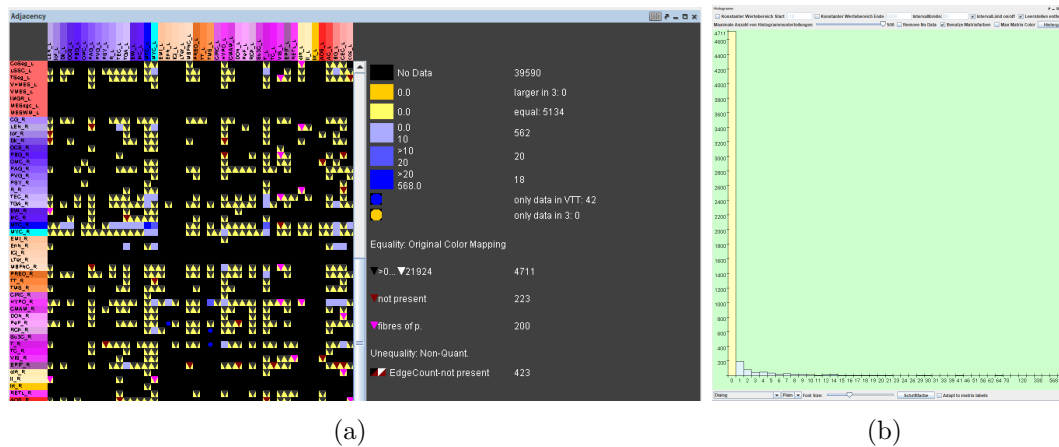


Abbildung 2.12: (a) Resultierende, differentielle *Edge-Count*-Matrix nach der Wertebereichsverfeinerung im Vergleich zur initialen Kodierung in Abbildung 2.8. In der Legende ist die farbliche Unterteilung der Werte ersichtlich. Die Zellen mit den verschiedenen Blautönen erlauben nun die genaue Identifizierung der Unterschiede. (b) Die Histogrammdarstellung zeigt die neu eingefärbten Bereiche (ab 2. Balken).

deren Gleichheit ähnlich zur quantitativen Gleichheit zu veranschaulichen, um einen visuellen Überblick gleicher Werte zu erhalten. Um diese gleichen Ausprägungen unterscheiden und deren Ausgangswerte identifizieren zu können, ist es sinnvoll, neben der expliziten Abbildung der Gleichheit auch die Ausgangswerte in den Matrixzellen zu repräsentieren. Dies bedeutet, dass zwei Datenkategorien in die Matrixzellen kodiert werden müssen. Einen Sonderfall stellt hier die Ausprägung *NoData* dar. Bei deren Gleichheit soll initial auf eine explizite Abbildung der Gleichheit verzichtet werden, da in vielen Matrizen sehr häufig der *NoData*-Wert auftritt. Je größer die Auflösung der Matrix über die Vertiefung der Hierarchie bei der Auswahl von Regionen ist (bei Aufklappen der Teilbäume), desto dünner besetzt ist die Matrix. Deshalb wird davon ausgegangen, dass die Ausgangsmatrizen dieselbe Farabbildung für *NoData*-Werte aufweisen, deren Farbkodierung auch für die differentielle Matrix gelten soll.

Wie bereits beschrieben, soll auf eine überlagerte Abbildung der Matrixzellen verzichtet und eine benachbarte Darstellung verwendet werden. Es existieren verschiedene Möglichkeiten der Abbildung mehrerer Parameter auf Form, Größe und Farbe von Matrixzellen. In Abbildung 2.13 sind 5 Methoden vorgestellt.

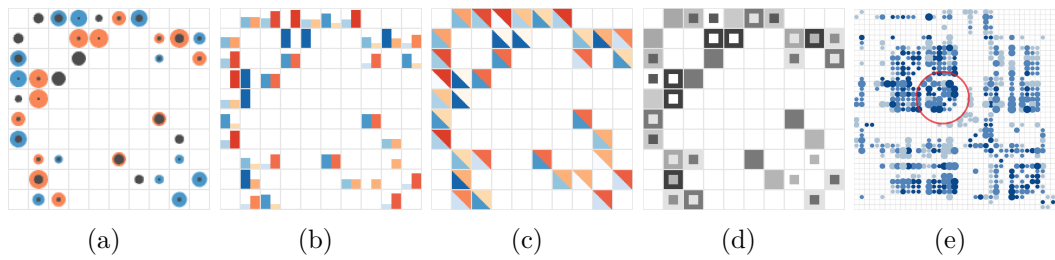


Abbildung 2.13: Verschiedene Möglichkeiten der benachbarten Darstellung von mehreren Parametern auf eine Matrixzelle anhand der Abbildung von zu vergleichenden Werten auf Form, Größe und Farbe. (a) Konzentrische Kreise. (b) Farbkodierte Balkendiagramme. (c) Diagonale, vertikale oder horizontale Unterteilungen. (d) Aufteilung in innere und äußere Quadrate. (e) Abbildung auf Farbe und Größe von Kreisen. Der rote Kreis zeigt wechselseitige Überlappungen mit Nachbarzellen. Die Abbildungen (a)-(d) wurden aus (Alper et al., 2013), Abbildung (e) aus (Scholtens et al., 2014) entnommen.

Problematisch ist dabei, dass die Gleichheit von quantitativen Differenzen bereits durch die Zuweisung einer divergierenden Farbskala abgebildet wird. Deshalb soll diese Kodierung auch für nicht-quantitative Gleichheit herangezogen werden. Die Kodierung der Gleichheit soll sich dabei geometrisch von der Kodierung der Ausgangswerte unterscheiden. Dadurch soll die visuelle Interpretation erleichtert werden, da eine unterschiedliche Bedeutung der visuellen Attribute vorliegt. Außerdem soll die Abbildung differentieller Werte auf das Innere der Matrixzelle durchgeführt werden, um Überlappungen mit Nachbarzellen zu vermeiden (siehe Abbildung 2.13 (e)). Abbildung 2.13 (d) zeigt die Darstellung innerer und äußerer Quadrate. Die Gleichheit wird anhand der festgelegten Abbildung der expliziten Differenz hinsichtlich der divergierenden Farbskala als äußeres Quadrat dargestellt. Im Gegensatz zur Nutzung von inneren Quadraten wurden aufgrund der unterschiedlichen Datenkategorie zur Abbildung der Ausgangswerte in dieser Arbeit innere Dreiecke konzipiert und implementiert, auf deren Farbe sich der Ausgangswert visuell gut erkennbar abbilden lässt. Die Darstellung des inneren Dreiecks soll demnach ebenfalls in der Abbildung der expliziten quantitativen Gleichheit umgesetzt werden. Die Farbskala der Instanzen wird dabei in die differentielle Legende integriert, um eine schnelle Identifizierung zu ermöglichen. **Mit dieser Methode ist sowohl die Gleichheit aller Werte sowie deren Ausgangswert gut unterscheidbar möglich.** Dieses Vorgehen ist in Abbildung 2.14 am Beispiel der

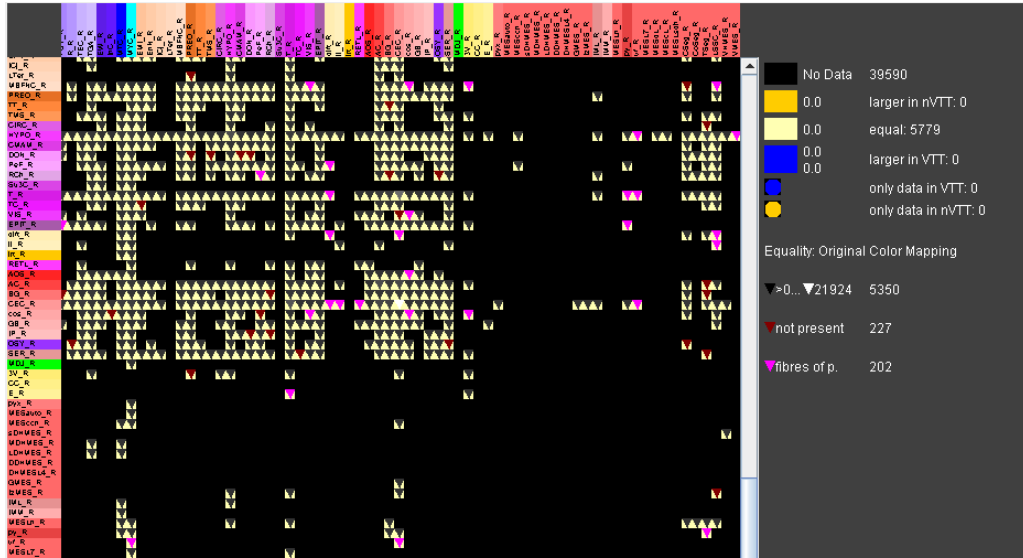


Abbildung 2.14: Abbildung der Gleichheit von Datenwerten in der differentiellen *Edge-Count*-Matrix. Kombinationen von *NoData* sind durch die Ausgangsfarbe kodiert. Die Quadrate bilden die Gleichheit ab. Innere Dreiecke kodieren die Ausgangswerte. Der untere Teil der Legende zeigt die Instanzenfarbbildung der gleichen Ausgangswerte an: Kantenanzahl, *Not present* und *Fibers of passage*.

Edge-Count-Matrix gezeigt. Um die Häufigkeitsverteilung der gleichen Werte zu veranschaulichen, wurde die Möglichkeit der Darstellung der Gleichheit sämtlicher Werte sowie der Ausgangswerte in dem differentiellen Histogramm umgesetzt. Dazu wird der Balken für die Gleichheit anhand der gewählten Farbklassendefinition eingefärbt. In dieser Balkendarstellung werden die Häufigkeiten sämtlicher gleicher Ausgangswerte abgetragen und in der jeweiligen Ausgangsfarbe dargestellt. **Dadurch kann die Häufigkeit sämtlicher gleicher Ausgangswerte identifiziert werden.** Abbildung 2.15 zeigt das Histogramm für die in Abbildung 2.14 dargestellte Matrix.

Abbildung ungleicher, nicht-quantitativer Werteausprägungen

Es gilt weiterhin, für sämtliche Kombinationen an auftretenden ungleichen Ausprägungen aus den jeweiligen Wertebereichen geeignete initiale, benachbarte Kodierungen der Ausgangswerte zu finden. Es ist dabei notwendig, diese Werte den Ausgangsinstanzen zuordnen zu können. Desweiteren gilt es zu beachten, dass beide Ausgangswerte dieselbe Datenkategorie im Gegensatz zur expliziten Abbildung von Gleichheit aufweisen. Aus diesen Gründen ist eine

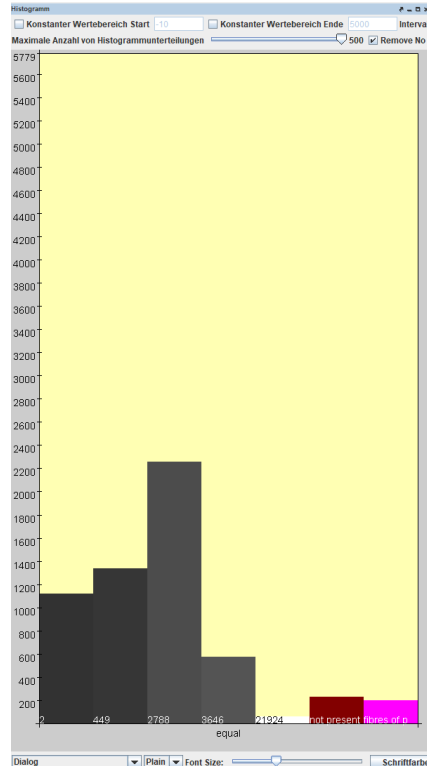


Abbildung 2.15: Die Histogramm-Darstellung für die in Abbildung 2.14 gezeigte differentielle *Edge-Count*-Matrix. Die Häufigkeiten der gleichen Ausgangswerte quantitativer, als auch qualitativer Natur sind anhand der Ausgangsfarbskalen eingefärbt.

diagonale Unterteilung der Matrixzellen verwendet worden, wie in Abbildung 2.13 (c) verdeutlicht, wobei das *linke* Dreieck die *Kontrollinstanz*, das *rechte* die zu *vergleichende Instanz* symbolisieren. Die Einfärbung der jeweiligen Dreiecke soll anhand der Ausgangsfarabbildung vorgenommen werden, um die Instanzenwerte identifizieren zu können. Dies stellt eine implizite Abbildung des Vergleichs dar. Auf eine zusätzliche explizite Kodierung des Unterschiedes ähnlich zur Verdeutlichung der Gleichheit soll verzichtet werden, da dies eine Kodierung mit einem dritten visuellen Attribut erfordern würde. **Mit diesem Verfahren können gut unterscheidbar die Kombinationen der Ausprägungen von zum Beispiel *Not present* und *Fibers of passage* durch die diagonale Dreiecksdarstellung repräsentiert werden.** Bei einer Beteiligung der Kantenanzahl ist durch die hohe Anzahl an Kombinationsmöglichkeiten die Unterscheidbarkeit von Kombinationen von beispielsweise *Fibers of passage* und Kantenanzahl 5 und *Fibers of passage* und

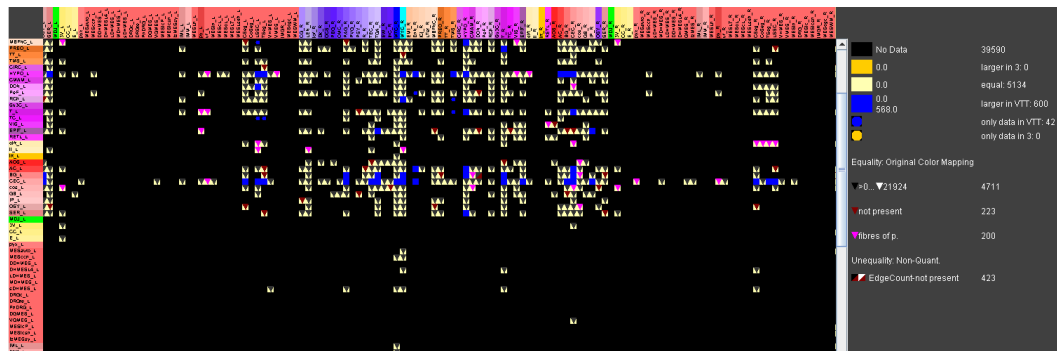


Abbildung 2.16: Differentielle *Edge-Count*-Matrix mit blau eingefärbten Zellen für eine größere Anzahl von Kanten in der Kontrollmatrix. Zusätzlich zur bereits beschriebenen Abbildung gleicher Wertausprägungen wird das exklusive Vorhandensein von Daten in der Kontrollinstanz durch die Darstellung von blauen Kreisen verdeutlicht. Desweiteren ist die diagonale Dreiecksdarstellung für die Kombination von Kantenanzahl seitens der Kontrollmatrix und der Ausprägung *Not present* in wenigen Matrixzellen sowie in der Matrixlegende ersichtlich.

Kantenanzahl 6 schwierig. Aus diesem Grund soll es zur initialen Kodierung der Matrixlegende genügen, den vollständigen quantitativen Wertebereich der Kantenanzahl als einzige Kombinationsmöglichkeit zu betrachten. Auch bei Ungleichheit können Kombinationen mit dem Wert *NoData* auftreten. Da dieser Wert in den Instanzenmatrizen sehr häufig vorkommt und dadurch die Anzahl der Kombinationsmöglichkeiten weiter erhöhen würde, soll bei einer Beteiligung dieser Ausprägung ausschließlich das exklusive Vorhandensein von Daten in der jeweiligen Instanz kodiert werden. Zur Unterscheidbarkeit von den bisherigen Verfahren werden in die jeweiligen Matrixzellen Kreise dargestellt, welche durch die Instanzenfarben eingefärbt werden, in denen Daten vorliegen, um eine visuelle Zuordnung zu ermöglichen. In Abbildung 2.16 ist eine differentielle *Edge-Count*-Matrix mit ungleichen Werten gezeigt. Auch für den Fall des Vorhandenseins ungleicher Werte wurde die Häufigkeitsverteilung der Werte sowie der dargestellten Kombinationen anhand des differentiellen Histogrammes umgesetzt. **Hierzu wurde jeweils eine Balkendarstellung für exklusive Daten, gleiche Ausgangswerte, quantitative Differenzen und Kombinationsmöglichkeiten von qualitativen und quantitativen Ausprägungen integriert, welche gut unterscheidbar sind.** In Abbildung 2.17 ist das zur Grafik 2.16 zugehörige Histogramm dargestellt. **Durch die eingeführte Methodik der Kodierung der Ausgangswerte sowie**

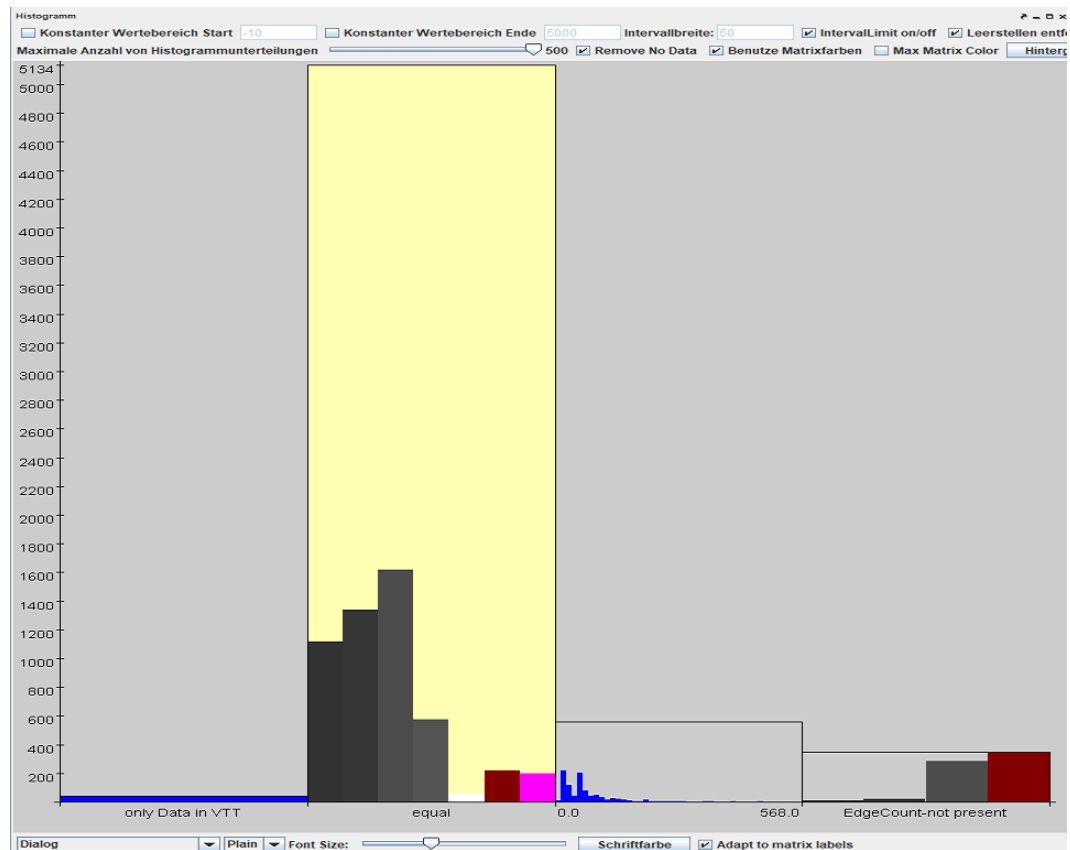


Abbildung 2.17: Differentielles Histogramm zur in Abbildung 2.16 gezeigten differentiellen *Edge-Count*-Matrix. Neben der bereits beschriebenen Häufigkeitsveranschaulichung der gleichen Werte werden neue Balken für exklusiv vorhandene Daten durch die festgelegte Farbe dargestellt. Desweiteren ist die Verteilung der quantitativen Unterschiede gezeigt. Der letzte Balken zeigt die Kombination sämtlicher Vorkommen der Kantenanzahl mit der Ausprägung *Not present*.

der bedingten Zusammenfassung der Wertebereiche in den Legenden ist ein Überblick über eine differentielle Matrix mit sämtlichen Parameterkombinationen möglich, unabhängig der Wertebereiche. Dies schließt die Unterscheidbarkeit von gleichem Parameterausprägungen, exklusiven Daten, quantitativen Unterschieden sowie die Kombinationsmöglichkeiten von quantitativen und qualitativen Ausprägungen ein. Die Veranschaulichung der expliziten Differenz quantitativer Werte, alle flexibel definierbaren positiven und negativen Wertebereiche sowie alle anderen Kombinationsmöglichkeiten sind dynamisch zu- und abschaltbar, um den Fokus auf unterschiedliche Analysebereiche legen zu können.

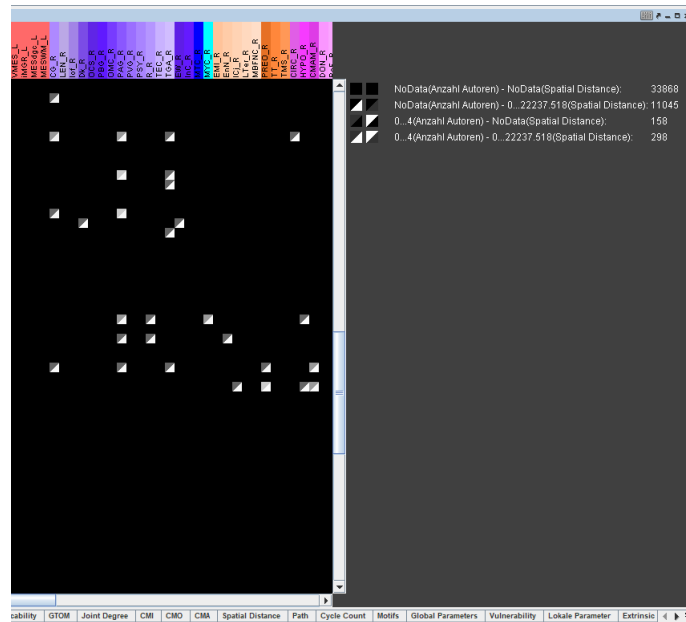


Abbildung 2.18: Differentielle Matrix des Vergleichs der Autorenanzahl mit der räumlichen Distanz. Sämtliche Wertebereichskombinationen werden in der Legende erklärt. Da beide Parameter quantitativer Natur sind, wird der gesamte Wertebereich als Kombinationsmöglichkeit angesehen. Das linke Dreieck des ersten Quadrates stellt die untere Grenze des Wertebereiches der Kontrollinstanz dar, während das linke Dreieck des zweiten Quadrates die Obergrenze repräsentiert. Die jeweiligen rechten Dreiecke kodieren den Wertebereich der Vergleichsinstanz.

Vergleich verschiedener Parameter

Hinsichtlich des Vergleichs verschiedener Parameter treten keinerlei Gemeinsamkeiten auf. Besonders wichtig ist hierfür die initiale Veranschaulichung der Unterschiede. Aus diesem Grund wurde die benachbarte Darstellung der Ausgangswerte durch die bereits beschriebene, diagonale Dreiecksdarstellung als sinnvoll erachtet. Es werden sämtliche Kombinationsmöglichkeiten an qualitativen Ausgangswerten in der Legende dargestellt. Aufgrund der hohen Anzahl an Kombinationsmöglichkeiten von Werteausprägungen beliebiger Matrizen gerade bei quantitativen Beteiligungen sollen quantitative Wertebereiche als eine Kombinationsmöglichkeit genügen. **Dies erlaubt die initiale Gegenüberstellung von Matrizen verschiedener Parameter, um Zusammenhänge zu verdeutlichen.** Abbildung 2.18 zeigt die differentielle Matrix des Vergleichs der Autorenanzahl mit der räumlichen Distanz. Der Anschaulichkeit halber sind die Kombinationen mit *NoData*-Ausprägungen ausgeblendet. Die

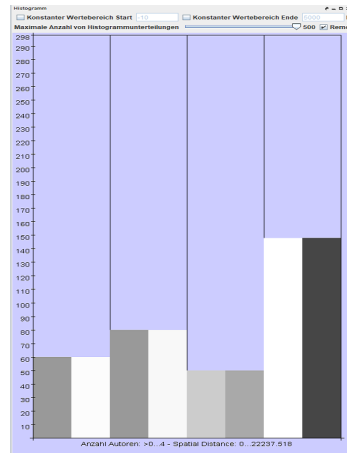


Abbildung 2.19: Differentielles Histogramm zur in Abbildung 2.18 dargestellten Matrix mit ausgeblendeten *NoData*-Beteiligungen. Da zwei quantitative Wertebereiche vorliegen, wurde jede quantitative Kombination jeweils durch die Ausgangsfarbdefinition in den eingefärbten Balken symbolisiert. Zur besseren Unterscheidung wurde nach jeder Wertekombination eine vertikale Trennlinie eingezeichnet. Es ist durch die Farbabbildung ersichtlich, dass die Anzahl der Autoren, welche Verbindungen mit steigender räumlicher Distanz beschrieben haben, ebenfalls steigt.

Häufigkeitsdarstellung dieser Kombinationsmöglichkeiten wurde ebenfalls in die Histogrammübersicht integriert und ist in Abbildung 2.19 gezeigt. In sämtlichen Matrix-Ansichten können durch die Selektion von Matrix-Teilbereichen sämtliche involvierte Regionen in der *Region Outline* sowie die Verbindungen in den Instanzen markiert werden, um sowohl die Regionen, als auch die Verbindungen zuordnen zu können.

2.2.3 Darstellung von Tabellen

Globale Parameter

Es wurde festgestellt, dass globale Parameter zur differentiellen Betrachtung auswählbar sein sollen und tabellarisch gegenübergestellt werden müssen. Desweiteren sollen die arithmetische sowie relative Differenz jedes Parameters gezeigt werden. Um schnell die kleinsten und größten Änderungen identifizieren zu können, ist die Umsetzung einer Sortierbarkeit erforderlich. Aus diesem Grund wurde eine differentielle Tabelle realisiert, welche die wählbaren Parameter zeilenweise abträgt. Es wurden zwei Tabellenspalten integriert, welche

Global Parameters							
Parameter	0	1	Difference	Quotient	Rel. Change [%]	Magnitude	
Knoten	125	213	-88	0.5869	70.4	70.4	
Kanten	133	355	-222	0.3746	166.9173	166.9173	
Selbstbezüglichkeiten	7	14	-7	0.5	100	100	
Ipsilateral_L	127	136	-9	0.9338	7.0866	7.0866	
Ipsilateral_R	1	139	-138	0.0072	13800	13800	
Kontralateral	2	71	-69	0.0282	3450	3450	
Avg_DS	2	3	-1	0.6667	50	50	
Linendichte	0	0	0	0	0	0	
Cy	16	157	-141	0.1019	881.25	881.25	
Cyc	0	0	0	0	0	0	
Avg_HD	8	7	-1	0.8571	16.6667	16.6667	
Colat Source IPSI	2	2	0	1	0	0	
Colat Source CONTRA	0	2	-2	0	100	100	
Colat Target IPSI	0	1	-1	0	100	100	
Colat Target CONTRA	0	2	-2	0	100	100	
Colat complete	0	8	-8	0	100	100	
AMColat Source IPSI	0	0	0	0	0	0	
AMColat Source CONTRA	0	0	0	0	0	0	
AMColat Target IPSI	0	0	0	0	0	0	
AMColat Target CONTRA	0	0	0	0	0	0	
AMColat complete	0	0	0	0	0	0	
Paths complete	0	8	-8	0	100	100	
Isolierte Knoten	73	107	-34	0.6822	46.5753	46.5753	
Zusammenhangskomponenten	3	4	-1	0.75	33.3333	33.3333	
Reziproke Kanten	20	45	-25	0.4444	125	125	
Reciprocity	1.0573	0.1761	0.8812	6.004	-83.3444	83.3444	
Heterogenität	1.9919	1.8107	0.1812	1.1001	-9.0968	9.0968	
Degree distribution entropy	1.6056	1.9332	-0.3276	0.8305	20.4036	20.4036	
Durchmesser	7	7	0	0	0	0	
Durchschnittliche Pfadlänge	2.9548	3.2843	-0.3295	0.8997	11.1513	11.1513	
Durchschnittliche Pfadlänge - Selbst	2.1852	2.2333	-0.0481	0.9785	2.2012	2.2012	
Zentralität	0.1327	0.1195	0.0132	1.1105	-9.9472	9.9472	
Central point dominance	0.9532	0.951	0.0022	1.0023	-0.2308	0.2308	
Average subgraph centrality	2.7941	4.7565	-1.9624	0.5874	70.2337	70.2337	
Millierer Clusterkoeffizient	0.1661	0.1346	0.0315	1.234	-18.9645	18.9645	
Average flow coefficient	0.0743	0.0894	-0.0151	0.8311	20.323	20.323	
Small-worldness	27.1509	28.7697	-1.6188	0.9437	5.9522	5.9522	
Modularity	0.3584	0.393	-0.0346	0.912	9.654	9.654	
Directed Modularity	0.3282	0.3141	0.0141	1.0449	-4.2962	4.2962	
Transitivity	0.2141	0.1507	0.0634	1.4207	-29.6123	29.6123	
Global Efficiency	0.0321	0.0448	-0.0127	0.7165	39.5639	39.5639	
Harmonic mean	31.1603	22.3406	8.8197	1.3948	-28.3043	28.3043	
Vulnerability	0.1672	0.0748	0.0924	2.2353	-55.2632	55.2632	
Local Efficiency	0.0844	0.0956	-0.0012	0.9874	1.2712	1.2712	
Directed assortativity coefficient	-0.1337	-0.1584	0.0247	0.8441	-18.4742	18.4742	
Cyclic coefficient	0.0174	0.0218	-0.0044	0.7982	25.2874	25.2874	

Abbildung 2.20: Sämtliche Parameter der Instanzen werden gegenübergestellt und deren absoluter und relativer Unterschied (*Rel. Change*) spaltenweise gezeigt. Die Sortierungsmöglichkeit erlaubt einen Überblick über kleine und große Änderungen.

die festgelegten Instanzenbezeichnungen als Header tragen. Außerdem wurde unter anderem eine Spalte für die Differenz sowie für die relative Differenz (relative Change) hinzugefügt. Da auch die kleinsten und größten Änderungen unabhängig von der Kontrollinstanz identifiziert werden sollen, wurde ebenso eine Spalte für den Betrag der relativen Änderungen bereitgestellt. Sämtliche Spalten sind dabei sortierbar. Die erzeugte Tabelle ist beispielhaft in Abbildung 2.20 dargestellt. Wie in Abschnitt 1.3.3 beschrieben, werden die Parameter, bezogen auf den Mittelwert aller erzeugten Zufallsnetze, pro Modell tabellarisch gegenübergestellt. Für eine detailliertere Analyse sollen jedoch sämtliche Parameter pro erzeugtem Zufallsmodell verglichen werden können. Daher wurde ein grafischer Vergleich umgesetzt. Pro gewähltem Parameter wird ein Diagramm dargestellt. In diesem wird spaltenweise pro Zufallsmodell die Parameterausprägung in der Instanzenfarbe als Zuordnungsunterstützung abgetragen, wobei eine Skalierung anhand der Minimal- und Maximalwerte pro Parameter vorgenommen wird. Besonders hervorgehoben werden hier die Werte des empirischen Netzwerkes der Instanzen, um einen visuellen Vergleich sowohl untereinander als auch mit den jeweiligen Zufallsmodellen zu ermögli-

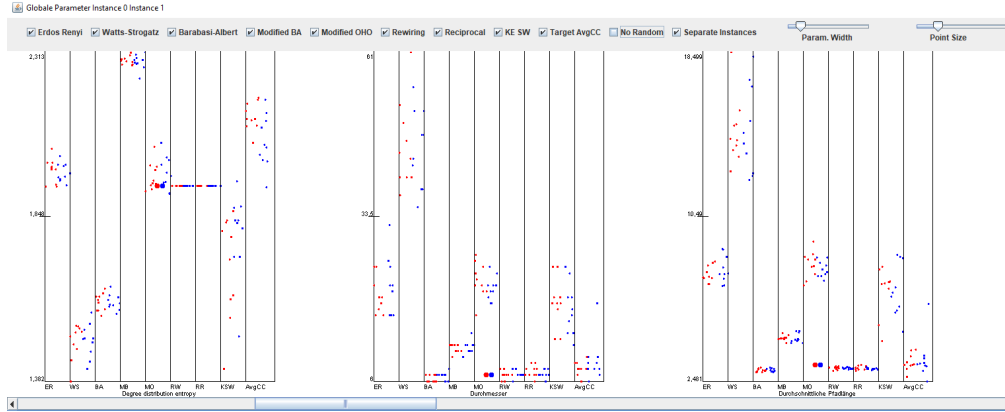


Abbildung 2.21: Veranschaulichung des visuellen Vergleichs der Parameterausprägungen der empirischen Netzwerke sowie der Zufallsmodelle. Pro Diagramm werden die Werte eines bestimmten Parameters abgetragen. Die roten Punkte stellen Zufallsmodelle der Kontrollinstanz, die blauen der Vergleichsinstanz dar, während die Kreise die Werte der empirischen Netzwerke symbolisieren.

chen. Diese visuelle Gegenüberstellung ist in Abbildung 2.21 dargestellt. Der Anwender kann hierbei unter anderem einzelne Zufallsmodelle ausblenden, die Breite der Parameterdiagramme anpassen sowie die Punkt- und Schriftgröße verändern. **Der Vergleich erlaubt eine schnelle Identifizierung der Unterschiede der Parameterausprägungen der empirischen Netze sowie der Werte jedes einzelnen Zufallsmodells pro Instanz.**

Lokale Parameter

Zum Vergleich wählbarer lokaler Netzwerkparameter wurde ebenso eine tabellarische Gegenüberstellung umgesetzt, in der die identischen Regionen zeilenweise eingetragen werden. Pro Parameter werden die gezeigten Instanzenausprägungen um eine Vergleichsspalte ergänzt, in der wahlweise die sortierbare absolute oder relative Differenz P eingetragen werden. Am Beispiel der Parameter $DG_{Out_{Kont.}}$ und $DG_{Out_{Vgl.}}$ (Grad der ausgehenden Kanten für Kontroll- und Vergleichsinstanz) berechnet sich P wie folgt:

$$P = 100 * \frac{(DG_{Out_{Vgl.}} - DG_{Out_{Kont.}})}{DG_{Out_{Kont.}}} \quad (2.2)$$

Die Wählbarkeit einzelner Parameter wurde integriert, da eine hohe Parameteranzahl eine große Tabelle zur Folge hat. Der Nutzer hat aufgrund der

Lokale Parameter													
Name			DG _{Out}			Fixiert			HD			REC	
0	1	P	0	1	P	0	1	P	0	1	P	0	1
Lateral_spinal_nucle	Lateral_spinal_nucle		2	6	200.0	0	0	0.0	7	7	0.0	0	0
Spinal_cord_lamina	Spinal_cord_lamina		1	3	200.0	0	0	0.0	8	8	0.0	0	0
Red_nucleus_L	Red_nucleus_L		4	9	125.0	0	0	0.0	8	8	0.0	1	1
Stomach_R	Stomach_R		0	1	100.0	0	0	0.0	5	5	0.0	0	0
Muscle_system_R	Muscle_system_R		0	2	100.0	0	0	0.0	5	5	0.0	0	0
Vomerionasal_organ	Vomerionasal_organ		0	1	100.0	0	0	0.0	5	5	0.0	0	0
Cervical_segments_L	Cervical_segments_L		0	1	100.0	0	0	0.0	8	8	0.0	0	0
Vitreous_humor_of_eye	Vitreous_humor_of_eye		0	1	100.0	0	0	0.0	5	5	0.0	0	0
Nucleus_of_Darksch	Nucleus_of_Darksch		3	6	100.0	0	0	0.0	8	8	0.0	1	1
Endopiriform_system	Endopiriform_system		1	2	100.0	0	0	0.0	8	8	0.0	0	0
Interstitial_nucleus_o	Interstitial_nucleus_o		6	11	83.3333	0	0	0.0	8	8	0.0	0	1
Perifomical_nucleus_L	Perifomical_nucleus_L		7	11	57.1429	0	0	0.0	8	8	0.0	3	3
Central_gray_L	Central_gray_L		16	24	50.0	0	0	0.0	8	8	0.0	4	5
Preoptic_region_L	Preoptic_region_L		5	7	40.0	0	0	0.0	8	8	0.0	2	3
Hypothalamus_L	Hypothalamus_L		8	11	37.5	0	0	0.0	8	8	0.0	1	1
Cerebral_cortex_L	Cerebral_cortex_L		3	4	33.3333	0	0	0.0	8	8	0.0	0	0
Parabigeminal_nucle	Parabigeminal_nucle		3	4	33.3333	0	0	0.0	8	8	0.0	1	1
Tegmental_area_L	Tegmental_area_L		4	5	25.0	0	0	0.0	8	8	0.0	1	1
Reticular_nucleus_L	Reticular_nucleus_L		4	5	25.0	0	0	0.0	8	8	0.0	1	1
Periaqueductal_gray_L	Periaqueductal_gray_L		11	13	18.1818	0	0	0.0	8	8	0.0	6	7
Lemniscal_nuclei_L	Lemniscal_nuclei_L		0	0	0.0	0	0	0.0	8	8	0.0	0	0
Longitudinal_fascicle	Longitudinal_fascicle		0	0	0.0	0	0	0.0	8	8	0.0	0	0
Oculomotor_system_L	Oculomotor_system_L		1	1	0.0	0	0	0.0	8	8	0.0	0	0
Paraculomotor_nucle	Paraculomotor_nucle		0	0	0.0	0	0	0.0	8	8	0.0	0	0
Periventricular_gray	Periventricular_gray		1	1	0.0	0	0	0.0	8	8	0.0	0	0
Pontine_system_L	Pontine_system_L		0	0	0.0	0	0	0.0	8	8	0.0	0	0
Tectum_L	Tectum_L		0	0	0.0	0	0	0.0	8	8	0.0	0	0
Edinger_Westphal_n	Edinger_Westphal_n		10	10	0.0	0	0	0.0	8	8	0.0	5	5
Metencephalon_L	Metencephalon_L		0	0	0.0	0	0	0.0	8	8	0.0	0	0
Myelencephalon_L	Myelencephalon_L		1	1	0.0	0	0	0.0	8	8	0.0	0	0
Eminence_regions_L	Eminence_regions_L		0	0	0.0	0	0	0.0	8	8	0.0	0	0
Islands_of_Calleja_L	Islands_of_Calleja_L		1	1	0.0	0	0	0.0	8	8	0.0	1	1
Lamina_terminalis_L	Lamina_terminalis_L		1	1	0.0	0	0	0.0	8	8	0.0	0	0

Abbildung 2.22: Differentielle lokale Parametertabelle. Jede Parameterspalte kann beliebig angeordnet werden. Desweiteren kann nach kleinsten oder größten Änderungen sortiert werden. P stellt die relative Differenz des jeweiligen Parameters dar.

möglichen Tabellengröße die Möglichkeit, die Reihenfolge der dargestellten Parameter zu verändern. Selektierte Regionen werden sowohl in der *Region Outline* als auch in den Ausgangsinstanzen markiert. Eine Beispieltabelle ist in Abbildung 2.22 wiedergegeben. **Die differentielle Darstellung der lokalen Parameter erlaubt eine schnelle Identifizierung der Unterschiede pro Parameter für die jeweilige identische Region.**

2.2.4 Motivvergleich

Unter der Registerkarte Motivanalyse wurde die Methodik der Motivanalyse um differentielle Aspekte erweitert. Dies bedeutet, dass die automatische Motivgenerierung Motive bis zur Größe von 5-Knoten-Motiven erzeugt, welche anhand der jeweiligen Regionenauswahl in beiden Instanzennetzwerken gesucht werden. Zusätzlich lassen sich spezielle Motive vom Nutzer erzeugen. Die berechneten Motivhäufigkeiten werden anschließend pro Motiv tabellarisch anhand der Instanzenbezeichnung gegenübergestellt, wobei die Regionen, die jedes gefundene Motiv bilden, interaktiv selektierbar sind. Sämtliche Regionen sind dabei in den Instanzen markierbar. Um im Umkehrschluss die Unterschiede der Beteiligung sämtlicher Regionen an jedem Motiv identifizieren zu können, wurde eine komplexe, sortierbare Häufigkeitstabelle mit Rankingfunktion erstellt. Abbildung 2.23 zeigt die angepasste GUI zur differentiellen

Motivsuche. Die Häufigkeiten jedes gefundenen Motivs sowie alle Regionen, welches das jeweilige Motiv bilden, werden instanzenweise gegenübergestellt. Desweiteren kann eine Tabelle angezeigt werden, in der die Beteiligung jeder Region an allen gefundenen Motiven beider Instanzen gegenübergestellt wird. **Durch diese Vorgehensweise können einerseits die Unterschiede in den Häufigkeiten der Motive mit Regionenbeteiligung und andererseits die Unterschiede der Beteiligung der Regionen selbst an den Motiven identifiziert werden.**

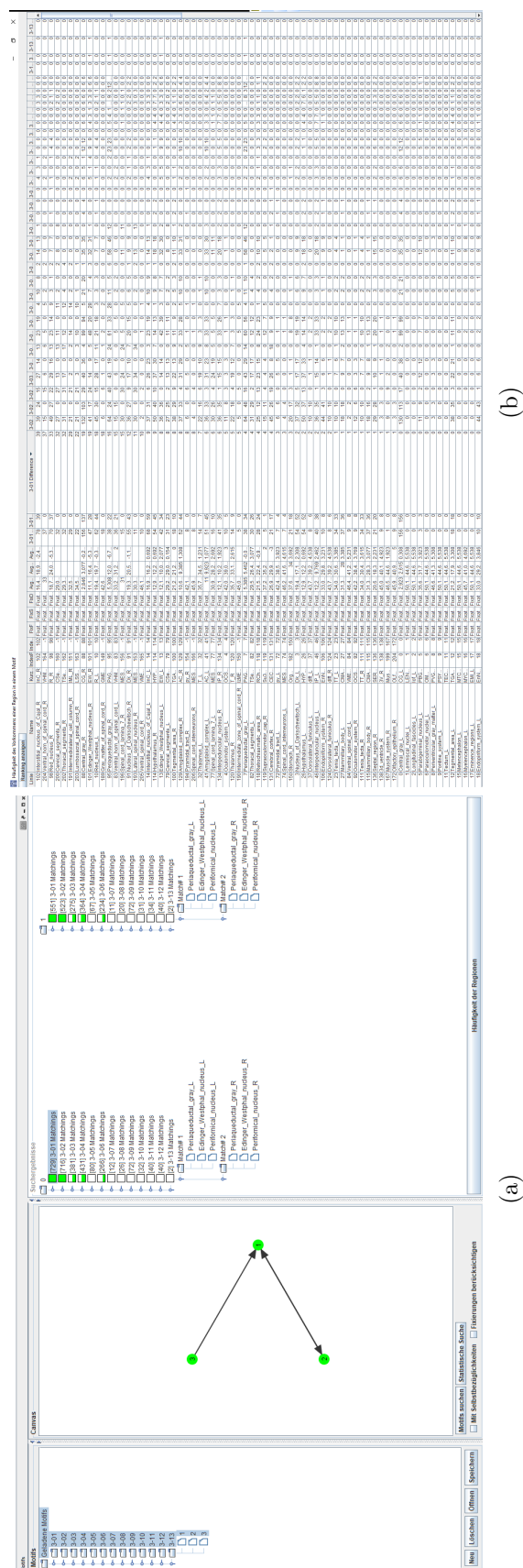


Abbildung 2.23: (a) GUI zur differentiellen Motivanalyse, in der alle Motivkombinationen mit variabler Knotenanzahl automatisch generiert werden können. Nach Selektion bestimmter Motive werden deren Häufigkeiten im empirischen Netzwerk bestimmt. Durch Selektion der motivabhängigen Suchergebnisse können die beteiligten Regionen identifiziert und in sämtlichen Views markiert werden, in denen ein Regionsbezug gegeben ist. (b) Im zweiten Fenster werden im Gegensatz dazu die Unterschiede der Beteiligung jeder Region an jedem ausgewählten Motiv gezeigt.

Zum visuellen Vergleich der Häufigkeiten der gefundenen Motive im empirischen Netzwerk sowie deren Gegenüberstellung mit den Häufigkeiten seitens der Zufallsmodelle wurde die Darstellung des Diagrammes aus der Motivsuche der erweiterten Konnektivitätenanalyse erweitert. Der Nutzer kann zwischen unterschiedlichen Randomisierungsmodellen und Iterationen wählen, sowie Kombinationen von Randomisierungsmodellen für die Analyse verwenden. Pro gewähltem Motiv wird die Häufigkeit des jeweiligen Motivs der zu vergleichenden empirischen Netze in der Instanzenfarbe zentral abgetragen. Die wählbaren Zufallsverfahren werden durch Spalten voneinander getrennt, in die deren Häufigkeiten abgetragen werden. Diese Spalten werden vertikal nach Kontroll- und zu vergleichender Instanz aufgeteilt, da sich bei einer hohen Zufallsnetzanzahl bei ähnlichen Häufigkeiten dichte Punktwolken ergeben können, welche sich überlagern können. Auch in der differentiellen Darstellung wird durch transparentes Darstellen eines Balkens die Abweichung vom Mittelwert aller Zufallsmodelle veranschaulicht (Abbildung 2.24). Die Unterschiede der gefundenen Häufigkeiten der empirischen Netzwerke wird tabellarisch sortierbar durch eine zeilenweise, motivabhängige Differenzenbildung verdeutlicht. Die optionale Sortierung nach Unterschieden bestimmt die Reihenfolge der Motivabtragung im Diagramm. **Durch die Einfärbung aller abgetragenen Häufigkeiten in Abhängigkeit der den Instanzen zugewiesenen Farbe ist eine schnelle Zuordnungsmöglichkeit zu deren Motivvorkommen gewährleistet.**

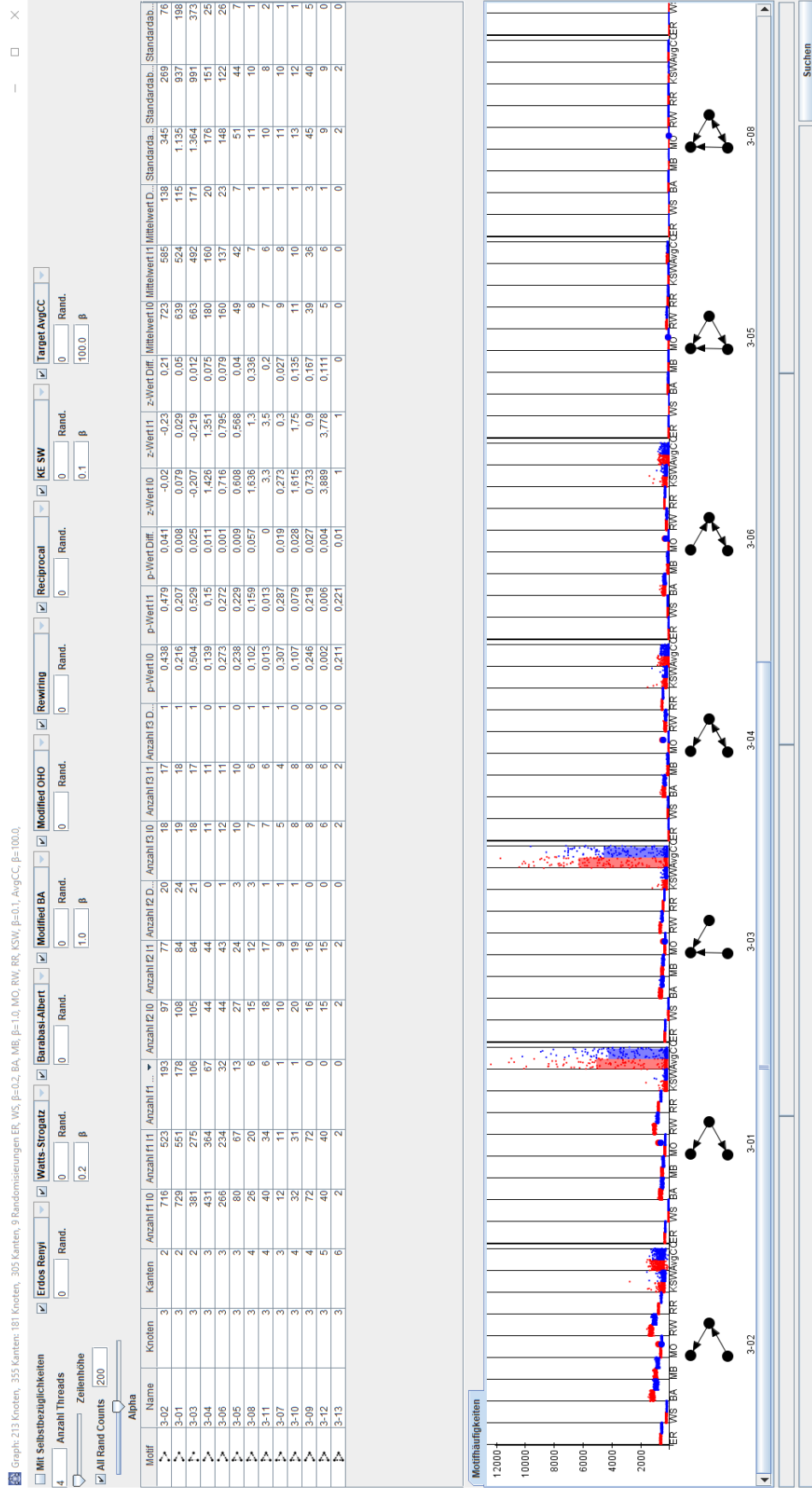


Abbildung 2.24: Überblick über die als Punkte dargestellten Häufigkeiten des jeweiligen Motivs im Realnetz. Die Punktwolken zeigen die Häufigkeiten des jeweiligen Motivs in Abhängigkeit der Anzahl der generierten Zufallsnetzwerke, über alle Punkte visuell gemittelt durch die jeweiligen Rechtecke.

Kapitel 3

Ergebnisse

Nachdem die Anforderungen und das Konzept zum flexiblen Konnektomvergleich beschrieben wurden, sollen nun zwei ausgewählte Anwendungsfälle anhand der vorgestellten Vergleichssystematik beschrieben werden. Die verwendeten Daten stammen aus dem Rattenkonnektom, welches in Form von einer Metastudie am Institut für Anatomie generiert wurde (Schmitt et al., 2012, 2018).

3.1 Vergleich eines Kontroll- mit einem läsierten Konnektom

Am Beispiel eines Kontrollkonnektoms einer gesunden Labormaus und einem läsierten Konnektom eines experimentellen Parkinson-Tieres, bei dem bestimmte Regionen funktionelle Veränderungen unter anderem infolge eines regionalen Verlustes von dopaminergen Neuronen aufweisen, kann durch eine explorative Analyse untersucht werden, welche konnektionalen Unterschiede zwischen beiden Netzwerken auftreten. In diesem Fall wird die Region Substantia nigra pars compacta (*SNC*) entfernt, da ein Ausfall dieser Region mit dem Krankheitsbild Morbus Parkinson einhergeht. Da nur eine Region entfernt wurde, ist die beginnende Vergleichsanalyse auf Regionen- sowie auf Kantenparameterbasis durch die Matrizendarstellung nicht sinnvoll. Aus diesem Grund soll untersucht werden, welche globalen Netzwerkeigenschaften sich durch Wegfall der Regionen ändern. Anhand der Unterschiede kann dann eine weiterführende Untersuchung vorgenommen werden. Dies entspricht einer

SPMC-Konfiguration (siehe auch Abschnitt 2.2.1). Im Folgenden wird der Ablauf beschrieben.

Im ersten Schritt wird das Projekt *ratFrontal.brain* geladen. Nach Öffnung des erweiterten Konnektivitätsanalyse-Fensters erfolgt die Auswahl der zu untersuchenden Regionen durch Laden einer gespeicherten Auswahl. Dies stellt die gesunde Kontrollinstanz dar. In dieser Auswahl sind 24 Regionen und 293 Verbindungen vorhanden. Danach erfolgt das Öffnen einer zweiten Instanz in einem neuen erweiterten Konnektivitätsanalyse-Fenster, welche die Konfiguration des läsierten Konnektoms erlaubt, welche durch das Laden derselben Regionenauswahl wie in der Kontrollinstanz erfolgt. Anschließend wird die Region *SNC* anhand der Hierarchierepräsentation in beiden Hirnseiten der Vergleichsinstanz entfernt. Dies führt zu einer Anzahl von 22 Regionen und 225 Verbindungen. Ein Überblick über beide Regionenauswahlen liefert Abbildung 3.1.

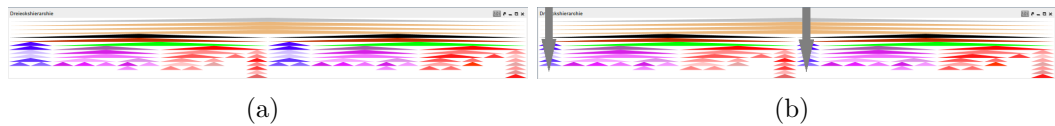


Abbildung 3.1: Gegenüberstellung der Dreieckshierarchie der zu vergleichenden Instanzen. (a) Regionenauswahl der Kontrollinstanz. (b) Regionenauswahl der läsierten Instanz. Das Fehlen der Region *SNC* der linken und rechten Hirnseite ist durch die grauen Pfeile gekennzeichnet.

Damit ist die Konfiguration der Instanzen für den konkreten Anwendungsfall abgeschlossen. Anschließend wird das Fenster der differentiellen Konnektivitätsanalyse geöffnet. Anhand des differentiellen *Informationspanels* wird der ersten Instanz die Farbe blau und die Bezeichnung *Gesund* und der zweiten Instanz die Farbe Schwarz und die Bezeichnung *Läsioniert_SN* vergeben. Die *Region Outline* veranschaulicht das Fehlen der entfernten Regionen in der läsierten Instanz. Nach Selektion des paarweisen Vergleichs beider Instanzen wird die Registerkarte der globalen Parameter ausgewählt. Anschließend werden gewünschte globale Parameter bestimmt und ein Update initiiert. Abbildung 3.2 zeigt das Ergebnis der Konfiguration. Der Vergleich zeigt, dass sich die durchschnittliche Pfadlänge um 3 Prozent erhöht, was vor der Entfernung der Region (*SNC*) nicht bekannt war. Interpretiert werden kann eine Erhöhung der Pfadlänge insofern, als dass ein im Schnitt höherer konnektiona-

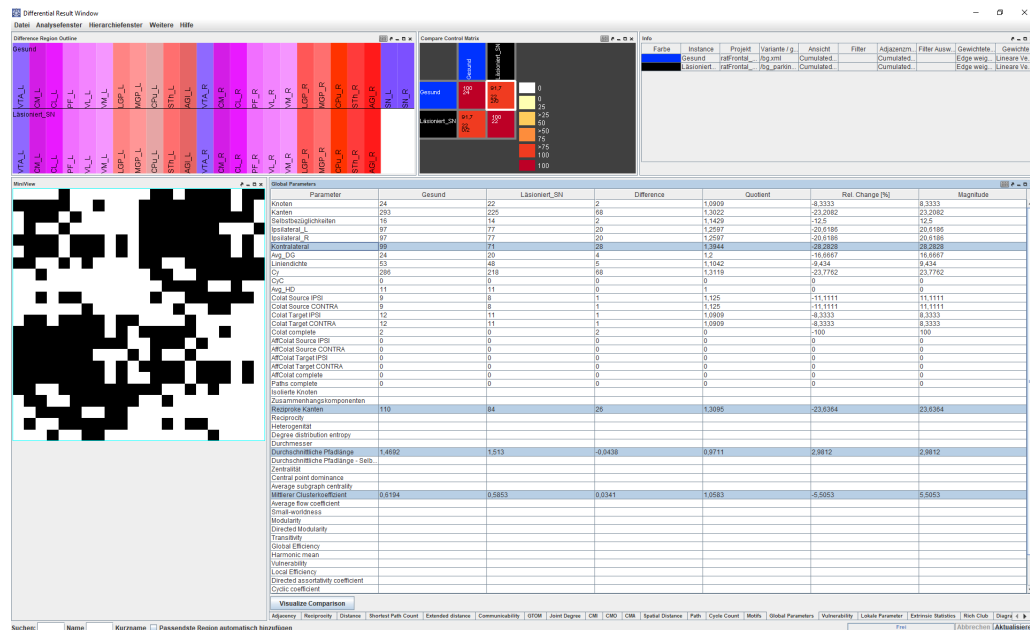


Abbildung 3.2: Differentielle GUI nach Konfiguration der Instanzen, der Zuweisung von Instanzeigenschaften, Auswahl der Registerkarte der globalen Parameter sowie des initiierten Updates. Es sind beispielhaft die Zeilen für die Parameter Kontralateralität, Anzahl reziproker Kanten, durchschnittliche Pfadlänge und mittlerer Clusterkoeffizient markiert.

ler Aufwand vorliegt, beliebige Regionen zu erreichen, das heißt, es existieren Regionenpaare mit größerem Abstand bezogen auf die Anzahl der Zwischenregionen. Durch den Vergleich ist nun bekannt, dass die Pfadlänge leicht zu- und nicht abnimmt, da aus einer Abnahme der Pfadlänge andere Schlussfolgerungen (z.B. ausschließliche Verbindungen von (*SNC*) zu isolierten Regionen) gezogen werden können. Da ein relatives kleines und mit relativ wenigen anderen Regionen verbundenes Gebiet mit sämtlichen Input- und Outputverbindungen aus dem Netzwerk entfernt wurde, ist nun klar, dass eine kleinere *in silico* Läsion zu einer messbaren, beziehungsweise berechenbaren Veränderung des Netzwerkes führen kann. Eine Erhöhung der Pfadlänge kann zu Veränderungen in der Dynamik von Signal-Synchronisationen im Netzwerk führen. Vorstellbar wären hier veränderte Dynamiken von Synchronisationen sowie die Stabilität von synchronisierten Neuronenpopulationen. Zur detaillierteren Analyse kann der Nutzer nun zum Beispiel die konkreten Distanzen zwischen Regionenpaaren heranziehen. Dazu bietet sich ein Vergleich der Distanzmatrizen an. Die differentielle Distanzmatrix in Kombination mit dem Einsatz des Farbklassie-

Lokale Parameter													
Name			Clu _{AI}			AvgRank			DC _{AI}			DC _{Out}	
Gesund	Läsioniert_SN	P	Gesund	Läsioniert_SN	P ▲	Gesund	Läsioniert_SN	P	Gesund	Läsioniert_SN	P	Gesund	Läsioniert_SN
CPu_R	CPu_R		0.484	0.425	-12.262	7.08	6.62	-6.497	35	31	-11.4286	17	15
CPu_L	CPu_L		0.49	0.433	-11.777	6.6	6.28	-4.848	36	32	-11.1111	18	16
AGL_L	AGL_L		0.511	0.451	-11.664	6.04	5.44	-9.334	37	34	-8.1081	19	17
AGL_R	AGL_R		0.511	0.451	-11.664	5.92	5.44	-8.108	37	34	-8.1081	19	17
MGp_L	MGp_L		0.579	0.516	-10.823	10.64	9.14	-14.098	24	21	-12.5	14	12
MGp_R	MGp_R		0.583	0.522	-10.518	10.64	9	-14.511	24	21	-12.5	14	12
PF_L	PF_L		0.619	0.564	-8.876	11.4	9.98	-12.456	25	21	-16.0	13	11
PF_R	PF_R		0.619	0.564	-8.876	11.36	10.02	-11.796	25	21	-16.0	13	11
LGP_L	LGP_L		0.647	0.598	-7.561	13.36	11.52	-13.773	19	17	-10.5263	10	9
VTA_L	VTA_L		0.643	0.595	-7.483	8.58	7.2	-16.084	28	24	-14.2857	14	12
VTA_R	VTA_R		0.643	0.595	-7.483	8.7	7.24	-16.782	28	24	-14.2857	14	12
CL_R	CL_R		0.647	0.6	-7.327	13.62	12	-11.894	18	16	-11.1111	8	8
LGP_R	LGP_R		0.654	0.606	-7.308	13.16	11.32	-13.982	19	17	-10.5263	10	9
CL_L	CL_L		0.654	0.609	-6.845	13.16	11.38	-13.526	18	16	-11.1111	8	8
STh_L	STh_L		0.648	0.606	-6.523	10.34	9.1	-11.992	25	21	-16.0	13	11
VL_L	VL_L		0.667	0.625	-6.25	16.42	14.68	-8.933	13	11	-15.3846	4	4
VL_R	VL_R		0.667	0.625	-6.25	16.02	14.64	-8.914	13	11	-15.3846	4	4
STh_R	STh_R		0.662	0.622	-6.06	9.8	8.46	-13.674	26	22	-15.3846	13	11
VM_L	VM_L		0.705	0.678	-3.799	13.3	12.44	-6.466	17	14	-17.6471	7	6
VM_R	VM_R		0.705	0.678	-3.799	13.22	12.28	-7.11	17	14	-17.6471	7	6
CM_L	CM_L		0.764	0.75	-1.786	14.12	13.4	-5.099	17	14	-17.6471	8	7
CM_R	CM_R		0.773	0.764	-1.144	14.02	13.26	-5.421	17	14	-17.6471	8	7

Abbildung 3.3: Differentielle lokale Parametertabelle. Der Clusterkoeffizient $CluCAI$ der Region CPu_R (Caudate putamen der rechten Hirnseite) stellt nach der Sortierung den größten relativen Unterschied P dar.

rungswerkzeuges lässt schnell erkennen, bei welchen Regionen Erhöhungen und Erniedrigungen von graphentheoretischen Distanzen auftreten.

Desweiteren verringert sich der mittlere Clusterkoeffizient und damit die Tendenz der Gruppenbildung um 5,5 Prozent. Dieser gibt den Durchschnitt der Clusterkoeffizienten pro Region an, welcher widerspiegelt, wie stark die Nachbarn des jeweiligen Knotens untereinander verbunden sind. Es ist ebenfalls nicht erstaunlich, dass diese Abnahme der Stärke, beziehungsweise Tendenz zur Clusterung durch die Entfernung einer einzelnen Region um mehr als 5 Prozent auftritt, da (*SNC*) intensivere Verbindungen zum *CPu* (einer einzelnen Region, beziehungsweise Netzwerknoten) aufweist. Dieser Befund macht deutlich, dass *SNC* tatsächlich wichtig ist, um die Integrität, beziehungsweise Gruppenstruktur des Netzwerkes aufrechtzuerhalten. Das Identifizieren der Regionen mit den größten Unterschieden der Clusterkoeffizienten ($CluCAI$) stellt eine mögliche weiterführende Vergleichsanalyse der lokalen Parameter dar. Dieser Vergleich ist in Abbildung 3.3 dargestellt, in der der relative Unterschied P gewählt wurde.

Die Anzahl der reziproken (in beide Richtungen vorhandenen) Kanten nimmt um 23,6 Prozent ab. Diese besonders starke Abnahme der reziproken Verbindungen zeigt, dass *SNC* sehr stark in wechselseitigen Verbindungsstrukturen eingebunden ist. Dies kann als Hinweis auf eine deutlich ausgebildete Modulationsfunktion von kontinuierlich zu empfangenden und zu sendenden Signalse-

quenzen dienen. Diesem Hinweis kann nun gezielt nachgegangen werden, indem einerseits anhand der Adjazenzmatrix der läsionierten Instanz die ein- und ausgehenden Verbindungen von *SNC* identifiziert werden und andererseits genau die reziproken Kanten in dynamischen Simulationen (gekoppelte Neuronensimulationen) modifiziert werden, einschließlich der Reduzierung und Erhöhung der Reziprozitäten sowie anhand von Zufallsprozessen. Letzteres ist in *neuroVIISAS* zwar möglich, wurde aber im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter untersucht.

Dieses Beispiel zeigt, dass je nach Parameterunterschieden weiterführende, explorative Analysen durchführbar sind, die durch die entwickelte Vergleichssystematik unterstützt werden.

3.2 Vergleich eines VTT- mit einem nicht-VTT-erzeugten Konnektom

Konnektommodelle höherer Qualität können genauere Aussagen über die Struktur und Funktion des Nervensystems liefern. Aufgrund der Vielzahl an Datenerzeugungsmethoden (traktografisch, tract-tracing) ist die Verbesserung der Qualität durch Ergänzung von multimodal erzeugten biologischen Konnektom-Modellen wichtig. Ein Beispiel dafür ist die Verifikation der Hypothese, dass sich Konnektivitätsdaten einer Labormaus, welche durch eine Vielzahl an konventionellen Tract-Tracing-Studien generiert wurden, durch Daten einer geringen Zahl von viralen Tract-Tracing-Studien ergänzen lassen. Anhand der Gegenüberstellung von kohärenten und verschiedenen Verbindungen in diesen Konnektomen können alternative Pfade und damit neue Gruppierungen von Regionen in diesen teils dichten Konnektomen aufgezeigt werden. Dies impliziert einen Vergleich auf Verbindungsebene und nicht auf Basis globaler Netzwerkeigenschaften. Eine Analyse der differentiellen lokalen Parametertabelle kann dann neben der Unterstützung der Verifikation weiteren Aufschluss darüber geben, welche Regionen den größten Unterschied im Einfluss auf das jeweilige Konnektom haben. Da häufig Motivanalysen durchgeführt werden, um in Konnektomen die Häufigkeit von neuronalen Mikroschaltkreisen quantitativ zu charakterisieren, soll eine differentielle Motivanalyse des VTT- und nVTT-Konnektoms durchgeführt werden.

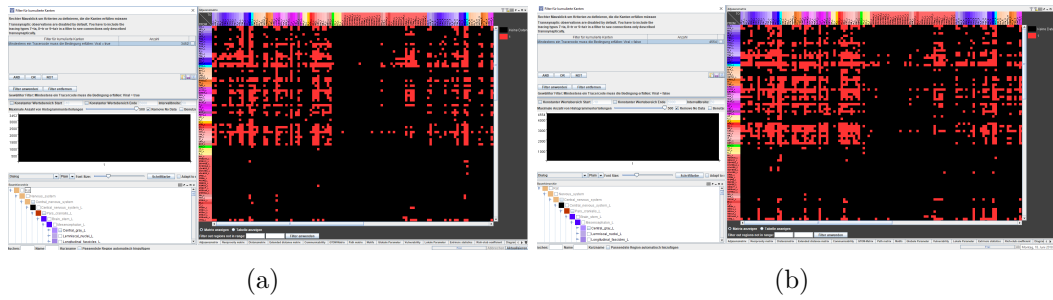


Abbildung 3.4: Konfigurationen der Instanzen. (a) Filterauswahl VTT. (b) Filterauswahl nicht-VTT. Die Verbindungsinformationen wurden durch eine rote Einfärbung der Matrixzellen kodiert.

Als erster Schritt wird das *ratFrontal.brain*-Projekt geladen. Nach Öffnen der erweiterten Konnektivitätsanalyse-GUI erfolgt das Laden der speziellen Regionenauswahl für das VTT-Konnektom mit 213 Regionen. Anschließend wird die Adjazenzmatrix sämtlicher 5266 vorhandenen Verbindungen dargestellt. Jetzt wird der Filter auf das Einblenden aller 3452 Verbindungen gesetzt, in denen mindestens ein viraler Tracer zum Nachweis verwendet wurde.

Anschließend wird eine zweite Instanz für das nicht-VTT-Konnektom mit derselben Regionenauswahl geöffnet sowie deren Adjazenzmatrix gezeigt. In diesem Fall wird der Filter jedoch auf das Einblenden aller 4554 Verbindungen gesetzt, in denen mindestens ein nicht-viraler Tracer zum Nachweis verwendet wurde. Diese beiden Instanzenkonfigurationen sind in Abbildung 3.4 dargestellt. Anschließend wird die differentielle Konnektivitätsanalyse-GUI gestartet sowie Farben und Bezeichnungen für das VTT- (blau) und nicht-VTT-Konnektom (gelb) vergeben. Die *Region Outline* zeigt in diesem Fall ausschließlich die erwarteten identischen Regionen. Nach Selektion der beiden Instanzen wird die differentielle Adjazenzmatrix bestimmt. Durch Öffnen des differentiellen Histogrammes sollen die Häufigkeiten der gleichen sowie exklusiven Werte gezeigt werden. Wertehäufigkeiten für *NoData* sowie positive und negative Differenzen werden ausgeblendet, da sie im Anwendungsfall nicht relevant sind. Abbildung 3.5 zeigt 2678 gleiche Verbindungsinformationen, welche den Wert 1 repräsentieren. Es ist weiterhin ersichtlich, dass 774 Verbindungen ausschließlich im VTT- und 1876 ausschließlich im nicht-VTT-Konnektom vorhanden sind. Dies bestätigt die aufgestellte Hypothese.

Diese Verifikation kann weiterhin durch eine Auswertung der differentiell-

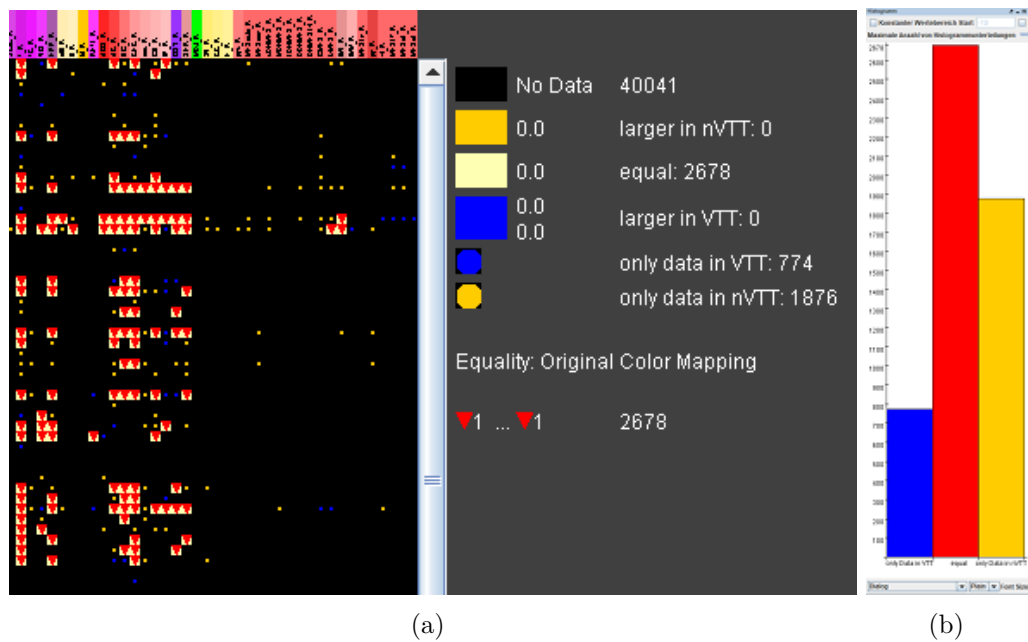


Abbildung 3.5: (a) Ausschnitt aus der differentiellen Adjazenzmatrix eines virus-tract-tracing-Konnekts und eines nicht-virus-tract-tracing-Konnekts. (b) Die zugehörige Häufigkeitsverteilung. Es zeigt sich, dass die meisten Verbindungen (2678) in beiden Instanzen beschrieben wurden, gefolgt von nicht-VTT-Verbindungen (1876) und VTT-Verbindungen (774). Die Anzahl von reinen VTT-Verbindungen bestätigt die aufgestellte Hypothese.

len lokalen Parametertabelle unterstützt werden. Der Nutzer kann außerdem zur weiteren Untersuchung die Unterschiede des mittleren Ranges, welcher jede Region entsprechend aller Parameterausprägungen einordnet (*AvgRank*), des Grades aller ein- und ausgehenden Kanten (DG_{All}), der Anzahl reziproker, also in beide Richtungen vorhandener Kanten (REC) und der Anzahl der Subgraphen um die jeweilige Region, die ein Dreieck bilden (*Triag*) heranziehen. Abbildung 3.6 zeigt den oben genannten Vergleich dieser Parameter. Es zeigt sich, dass große regionale Unterschiede vorliegen, was bedeutet, dass eine Nichtbeachtung der VTT-Verbindungen zu einem weniger aussagekräftigen Konnektommodell führt.

Lokale Parameter		Name		DG _{All}				REC			Triag			AvgRank		
VTT	nVTT	P	VTT	nVTT	P	P	VTT	nVTT	P	P	VTT	nVTT	P	VTT	nVTT	P
MESLn_L	MESLn_L		1	22	2100.0	0.0	0	0	0.0	0	0	397	100.0	134.84	104.68	-22.36
MESLn_R	MESLn_R		1	22	2100.0	0.0	0	0	0.0	0	0	397	100.0	134.34	104.56	-22.16
3V_R	3V_R		2	23	1050.0	0	4	4	100.0	4	2	407	20250.0	125.54	77.5	-38.26
3V_L	3V_L		2	23	1050.0	0	4	4	100.0	4	2	407	20250.0	125.54	84.68	-32.54
ICj_R	ICj_R		3	18	500.0	1	5	5	400.0	1	4	279	6875.0	101.26	85.22	-15.8
pV_L	pV_L		2	12	500.0	0	1	1	100.0	1	2	118	5800.0	106.8	91.32	-14.49
pV_R	pV_R		2	12	500.0	0	1	1	100.0	1	2	118	5800.0	104.78	93.86	-10.42
ICj_L	ICj_L		3	18	500.0	1	5	5	400.0	1	4	279	6875.0	101.46	91.02	-10.2
TC_R	TC_R		7	41	485.7143	0	11	11	100.0	0	38	1424	3647.3684	97.42	69.22	-28.94
TC_L	TC_L		7	41	485.7143	0	11	11	100.0	0	38	1425	3650.0	97.16	75.06	-22.74
MESdL_R	MESdL_R		4	23	475.0	0	2	2	100.0	0	9	404	4388.8889	120.78	87	-27.96
MESdL_L	MESdL_L		4	22	450.0	0	2	2	100.0	0	9	400	4344.4444	117.56	89	-24.29
MESdL_R	MESdL_R		4	19	375.0	0	1	1	100.0	0	10	270	2600.0	106.92	94.04	-12.04
MESdL_L	MESdL_L		4	19	375.0	0	1	1	100.0	0	10	270	2600.0	104.86	94.6	-9.78
TT_R	TT_R		7	30	328.5714	1	8	8	700.0	0	40	788	1870.0	88.8	78.24	-11.89
TT_L	TT_L		7	30	328.5714	1	8	8	700.0	0	40	788	1870.0	88.5	83.74	-5.37
pVx_L	pVx_L		1	4	300.0	0	0	0	0.0	0	0	12	100.0	133.44	108.98	-18.3
pVx_R	pVx_R		1	4	300.0	0	0	0	0.0	0	0	12	100.0	133.38	109.2	-18.12
lof_R	lof_R		6	23	283.3333	0	5	5	100.0	0	28	432	1442.8571	107.14	84.84	-20.81
lof_L	lof_L		6	23	283.3333	0	5	5	100.0	0	28	432	1442.8571	106.76	90.74	-15.00
CIRC_R	CIRC_R		10	32	220.0	1	9	9	800.0	0	79	828	948.1013	83.4	70.52	-15.44
CIRC_L	CIRC_L		10	32	220.0	1	9	9	800.0	0	79	829	949.3671	81.74	78.62	-3.81
MESLsdh_R	MESLsdh_R		8	25	212.5	1	1	1	0.0	0	26	385	1380.7692	98.6	96.38	-2.25
MESicn_R	MESicn_R		1	3	200.0	0	0	0	0.0	0	0	6	100.0	135.74	109.74	-19.15
MESicn_L	MESicn_L		1	3	200.0	0	0	0	0.0	0	0	6	100.0	135.64	109.8	-19.0
MESauto_L	MESauto_L		4	12	200.0	1	2	2	100.0	0	8	116	1350.0	106.32	99.84	-6.09
MESauto_R	MESauto_R		4	12	200.0	1	2	2	100.0	0	8	116	1350.0	105.96	99.86	-5.75
MESLsdh_L	MESLsdh_L		8	23	187.5	1	1	1	0.0	0	26	372	1330.7692	97.86	98.02	0.16
sDHMES_L	sDHMES_L		4	11	175.0	0	1	1	100.0	0	7	94	1242.8571	107.4	105.34	-1.91
sDHMES_R	sDHMES_R		4	11	175.0	0	1	1	100.0	0	7	94	1242.8571	107.58	106.96	-0.57
MESL7_L	MESL7_L		5	13	160.0	0	1	1	100.0	0	16	120	650.0	113.78	97.8	-14.04
MESL7_R	MESL7_R		5	13	160.0	0	1	1	100.0	0	16	120	650.0	115.92	100.22	-13.54
Su3C_R	Su3C_R		4	10	150.0	0	2	2	100.0	0	10	80	700.0	106.88	92.28	-13.6
Su3C_L	Su3C_L		4	10	150.0	0	2	2	100.0	0	10	80	700.0	100.8	92.34	-8.39
OrgVHEye_L	OrgVHEye_L		4	10	150.0	1	1	1	0.0	0	10	65	550.0	109.44	131.72	20.35
OrgVHEye_R	OrgVHEye_R		4	10	150.0	1	1	1	0.0	0	10	65	550.0	109.36	132.12	20.81

Abbildung 3.6: Differentielle lokale Parametertabelle, sortiert nach den größten relativen Unterschieden P des Parameters DG_{All} (Grad der ein- und ausgehenden Kanten). Es zeigt sich, dass sich der Einfluss sämtlicher Regionen drastisch ändert.

Abbildung 3.7 zeigt das Ergebnis der differentiellen Motivanalyse. Auch hier zeigen sich deutliche Unterschiede in den Vorkommen von Mikroschaltkreisen. Um herauszufinden, welche Unterschiede das vollständige Konnektom (VTT- und nVTT-Daten) im Vergleich zum nVTT-Konnektom hat, kann für die gleichen Parameter eine weitere differentielle Motivanalyse vorgenommen werden. Dies würde für das *ratFrontal.brain*-Projekt bedeuten, dass in der VTT-Kontrollinstanz der Filter entfernt wird, der das ausschließliche Einblenden aller 3452 Verbindungen bewirkt, in denen mindestens ein viraler Tracer zum Nachweis verwendet wurde. Dadurch werden nun sämtliche 5266 vorhandenen Verbindungen gezeigt. In der nVTT-Vergleichsinstanz wird nun der vorhandene Filter (exklusives Einblenden aller 4554 Verbindungen, in denen mindestens ein nicht-viraler Tracer zum Nachweis verwendet wurde) angepasst, sodass dieser nur das Darstellen der 4432 Verbindungen bewirkt, die ausschließlich durch nicht-virale Tracer beschrieben wurden. Der Motivvergleich ist in Abbildung 3.8 gezeigt. Als weiterführende Exploration kann der Nutzer nun anhand der in Abschnitt 2.2.4 gezeigten Tabelle die Unterschiede der Beteiligung jeder Region am jeweiligen Motiv einsehen.

Diese Beispiele verdeutlichen die Vielfalt der Vergleichsmethoden, die flexibel angepasst werden können. Die dynamischen Änderungen der Instanzenkonfigurationen erlauben dabei eine Vielzahl von weiterführenden Untersuchungen (siehe auch Abbildung 2.7 in Abschnitt 2.2.1).

3.3 Nutzerfeedback

Die Evaluierung von Visualisierungs- und Interaktionstechniken stellt eine große Herausforderung dar (Andrews, 2006; Ellis and Dix, 2006). Diese ist umso größer für komplexe Systeme, wie *neuroVIISAS*, welche viele verschiedene Visualisierungstechniken und Interaktionsmechanismen beherbergen. Dies liegt an der Vielzahl an unterschiedlichen Komponenten und Analyseverfahren, welche sowohl einzeln und auch kombiniert für mehrere Fragestellungen evaluiert werden müssten. Neben der bisher vorhandenen erweiterten Konnektivitätenanalyse schließt dies die neu entwickelten Vergleichsmechanismen und deren wechselseitige Abhängigkeiten mit ein. Solch eine komplexe Nutzerevaluierung kann daher im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt werden.

Aus diesem Grund wurde der Ansatz verfolgt, qualitatives Feedback von Experten zu erhalten, welches nach der Umsetzung der beschriebenen Vergleichsmechanismen in *neuroVIISAS* erhoben wurde. Dazu wurde eine Nutzerbefragung durchgeführt, um die entwickelten Vergleichsansätze in *neuroVIISAS* während verschiedener Testszenarien zu evaluieren.

Positiv bewertet wurde das Design der *Vergleichskontrollmatrix*, welche eine gute Auswahl zum Vergleich multipler Instanzen erlaubt. Desweiteren wurden hervorragende Farboptionen für Instanzen, Histogramme und Matrizen bestätigt. Neben einer guten Konfigurierbarkeit des Vergleichs von Tabellen, Matrizen und deren Layout wurde eine konsistente Symbolik für die Optionen bei einer Vielzahl an Komponenten sowie die Möglichkeit der Erstellung von Screenshots in mehreren Formaten für Publikationen herausgestellt. Als weiterer Punkt wurde die Integration unterschiedlicher Randomisierungsmodelle für den visuellen Vergleich globaler Parameter und die differentielle Motivanalyse (Diagrammform und Tabellendarstellung) genannt.

Neben diesem positiven Feedback wurde vor allem das Fehlen einer Hilfefunktion herausgestellt. Dies betrifft vor allem den Workflow des Vergleichs. Bevor Instanzen (konfigurierbare erweiterte Konnektivitätenanalysefenster) geöffnet werden, ist das differentielle Konnektivitätenanalysefenster ohne Funktion, was den Nutzer irritieren kann. Hier könnte die differentielle GUI deaktiviert werden, sofern weniger als 2 Instanzen geöffnet sind. Weiterhin kann ein Tooltip mit einem Hinweis und dem weiteren Vorgehen Abhilfe schaffen. Auch

ist das Design der *Vergleichskontrollmatrix*, deren Aufbau und Funktion nicht intuitiv. Hier sollte ein Tooltip zur Erklärung dienen. Die *Region Outline* skaliert initial alle Regionen auf die Fensterbreite. Bei Vorhandensein einer großen Anzahl von Regionen sind die Regionsbezeichnungen kaum lesbar. Neben der umgesetzten interaktiven Vergrößerung aller Regionen ist in diesem Fall die Integration einer lokalen Vergrößerungsfunktionalität (z.B. Lupen) sinnvoll. Einige globale Parameter sind aufwändig zu berechnen. In diesem Fall erhält der Benutzer nur nach Abschluss der Berechnung jedes einzelnen Parameters ein visuelles Feedback in Form eines Fortschrittsbalkens. Dies kann umgangen werden, indem feingranularere Fortschrittsbalken integriert werden. Außerdem ist ein sukzessives Füllen der Vergleichstabelle mit weniger komplexen Parametern denkbar.

Hinsichtlich der Interpretierbarkeit von visuellen Attributen wurde darauf hingewiesen, dass die Vielzahl an zur Verfügung stehenden Symbolen für die verschiedenen Fälle der Abbildung von differentiellen Daten auf Matrixzellen nicht sofort ersichtlich ist. Dies ist jedoch nur als initiales Mapping entwickelt worden. Für den Vergleich verschiedener Kantenparameter mit teils unterschiedlichen Wertebereichen soll ein Mapping-Tool entwickelt werden, welches dem Nutzer die spezifische Abbildung differentieller Werte auf frei wählbare Symbole sowie das fehlende Filtern von spezifischen differentiellen Werten gestattet. Es wurde ebenfalls darauf hingewiesen, dass die im Gegensatz zur Matrixdarstellung intuitivere Node-Link-Repräsentation von differentiellen Werten mit Knoten- und Kantenparametern angereichert werden sollte, um die Graphstruktur besser sichtbar zu machen. Abschließend wurde die fehlende Struktur und Erkennbarkeit der Funktion der Vielzahl an vorhandenen Registerkarten neben der differentiellen Adjazenzmatrix bemängelt. Dazu ist eine Gruppierung von Registerkarten in einer Menüstruktur geplant, anhand derer gewünschte Registerkarten dynamisch dargestellt werden können. Da *neuro-VIISAS* ständig um neue Funktionalitäten erweitert wird, soll eine Strategie entwickelt werden, um während des kontinuierlichen Entwicklungsprozesses begleitend Nutzerstudien durchführen zu können.

Kapitel 4

Diskussion

Das vorliegende Konzept stellt eine allgemeine Methodik zur differentiellen Konnektomanalyse in *neuroVIISAS* dar, welche anhand einer flexiblen Systematik für eine Vielzahl an Konnektomdaten Vergleichsprozesse mit einem hohen Maß an Konfigurierbarkeit bereitstellen, um differentielle Fragestellungen zu spezifizieren und zu beantworten. Im Folgenden soll das entwickelte Konzept zusammenfassend diskutiert werden und ein Ausblick über weitere Entwicklungsmöglichkeiten gegeben werden.

4.1 Zusammenfassung

Die Vergleichsmethodik beinhaltet den Vergleich beliebiger Matrizen, globaler und lokaler Parameter sowie von Motivhäufigkeiten.

Vergleichssystematik

Zum Vergleich beliebiger Konnektomdaten wurde ein neues differentielles Fenster umgesetzt, welches mit den geöffneten erweiterten Konnektivitätenanalysefenstern interagiert. Dies erlaubt eine funktionale Trennung des Vergleichs und der flexiblen Konfigurier- und Anpassbarkeit der zu vergleichenden Konnektominstanzen. Das integrierte differentielle *Informationspanel* erlaubt einen Überblick über die Konfigurationszustände der Instanzen, das Zuweisen von Instanzenbezeichnungen und -farben als visuelle Zuordnungsmöglichkeit bezüglich der Vergleichskomponenten. Weiterhin liefert es eine Benachrichtigungsfunktionalität, sofern die Konfiguration der Instanzen geändert wurde. Die um-

gesetzte *Vergleichskontrollmatrix* gestattet die Auswahl paarweiser Instanzen anhand des Grades der regionalen Übereinstimmung der vorhandenen Regionen. Zur schnellen Identifikation dieses Grades können die Matrixzellen entsprechend eingefärbt werden. Falls unterschiedliche Regionen in zu vergleichenden Regionen vorkommen, können anhand der entwickelten *Region Outline* die identischen und exklusiven Regionen identifiziert werden. Diese Methodik erlaubt ein flexibles Konfigurieren der Instanzen sowie ein dynamisches Umschalten zwischen zu vergleichenden Instanzen. Desweiteren wurden Registerkarten für sämtliche in der erweiterten Konnektivitätsanalyse vorhandenen Registerkarten für Matrizen, globale und lokale Parameter-Analysen sowie eines Vergleichs von Motivhäufigkeiten in die differentielle GUI integriert.

Matrixvergleich

Zum Vergleich beliebiger Matrizen wurden zwei Views integriert. Ein spezieller Typ von flexiblen Registerkarten für die Zuordnung beliebiger und neuer, zukünftig zu entwickelnden Matrizen wurde umgesetzt. Der Vergleich von Matrizen des gleichen Parameters erlaubt einen Überblick über Gemeinsamkeiten und Unterschiede von Verbindungen oder Verbindungseigenschaften (Kantenparameter). Diese werden durch eine Abbildung verschiedener Datenkategorien, wie Gleichheit und Ausgangswerte auf die jeweiligen Zellen der differentiellen Matrix abgebildet. Dies erlaubt eine allgemeine Behandlung sämtlicher Kantenparameter. Zum Vergleich quantitativer Werteausprägungen wurde ein Mechanismus integriert, welcher eine dynamische Definition von Wertebereichen von Differenzen gestattet. Weiterhin wurde eine Auswahl an Farbpaletten zur flexiblen Farbzuzuweisung dieser Differenzen zur Verfügung gestellt. Aufgrund der möglichen hohen Anzahl an Kombinationen von quantitativen Werten kann deren initiale Abbildung schnell unübersichtlich werden, was in der Allgemeingültigkeit des Ansatzes begründet ist. Dies trifft in besonderem Maße auf den Vergleich verschiedener Parameter zu, was eine detaillierte Identifikation relevanter Wertevergleiche erschweren kann. Beim Vergleich von Matrizen ist es dem Nutzer überlassen, Farbzuzuweisungen vorzunehmen. Dies kann zu Fehlinterpretationen führen, da zum Beispiel Farben, welche den Instanzen zugewiesen werden, den Farben ähnlich sein können, welche für den Matrizenvergleich gewählt wurden.

Differentielle Tabellendarstellung

Zum Vergleich von globalen Parametern wurde eine Tabelle umgesetzt, welche die Ausgangswerte, die absolute und die relative Differenz pro Parameter aufzeigt. Durch die Sortierungsfunktionalität lassen sich schnell minimale und maximale Änderungen erkennen. Desweiteren wurde ein visueller Vergleich jedes einzelnen Parameters mit wählbaren Zufallsmodellen entwickelt. Dies erlaubt einen schnellen Vergleich der Ausprägungen beider Instanzen sowie Aussagen über die Zufälligkeit der Ausprägungen der Parameter.

Außerdem wurde eine differentielle Tabelle zur Veranschaulichung der lokalen Parameter integriert. Durch eine Sortierungsfunktion kann auch in diesem Fall die minimale und maximale Änderung der Werte identifiziert werden.

Vergleich von Motivhäufigkeiten

Zur differentiellen Motivanalyse wurde die bisherige GUI zur automatischen Motivgenerierung umfassend erweitert, sodass Häufigkeiten sämtlicher gewählter Motive gegenübergestellt und außerdem unterschiedliche Randomisierungsmodelle vergleichbar werden. Um auch hier die Zufälligkeit der Motivfunde zu bestimmen, wurde ein neues differentielles Diagramm zum visuellen Vergleich entwickelt. Dies erlaubt eine schnelle Identifikation der Motivhäufigkeiten in beiden Instanzen sowie die Gegenüberstellung mit den selektierten Zufallsmodellen.

4.2 Kritischer Vergleich weiterer Ansätze

In zahlreichen Arbeiten, z.B. im Bereich Autismus (Qin et al., 2018; Im et al., 2018), Depression (Wang et al., 2018; O'Donoghue et al., 2017) oder Schizophrenie (Pasternak et al., 2018; Kelly et al., 2018) sind differentielle Fragen zu konnektionalen Unterschieden zwischen einer gesunden Kontrollgruppe und einer Gruppe von Patienten nicht nur der Ausgangspunkt von Studien, sondern häufig die einzige Motivation für konnektionale Analysen. Daher werden verstärkt verallgemeinerbare Verfahren (Hendricksen, 2015; Huang, 2018) entwickelt, um differentielle Fragestellungen aus unterschiedlichen Fachgebieten mit konsistenten Konzepten oder Software zu analysieren. Diese 2 Verfahren

werden im Folgenden mit dem in dieser Arbeit vorgestellten Konzept kurz verglichen.

Im ersten Ansatz (Hendricksen, 2015) wird ein Konzept zum Vergleich von hierarchischen Hirnregionen und deren Verbindungen beschrieben. Als Grundlage werden MRI-Daten verwendet, aus denen hierarchische Regionen und Verbindungsmatrizen extrahiert werden. Zum Vergleich werden wie in dieser Arbeit Gemeinsamkeiten und Unterschiede basierend auf der Identität der Regionen durch eine Abbildung mehrerer Werte auf Farben und Formen in jeder Matrixzelle dargestellt. Zusätzlich können Bereiche in diesen Matrizen in Abhängigkeit der Hierarchiestufe zusammengefasst werden sowie ein Umsortieren der Matrixregionen vorgenommen werden. Die quantitativen Unterschiede werden auf eine vordefinierte Farbskala abgebildet. Die Ansätze beziehen sich jedoch ausschließlich auf reine Verbindungsinformationen. In *neuroVIISAS* existieren daneben eine Vielzahl weiterer experimenteller und abgeleiteter Kantenparameter (Verbindungsstärke, Geschlecht, Distanzmaße, etc.) mit unterschiedlichen Wertebereichen, welche zu einer vollständigen Beantwortung differentieller Fragestellungen herangezogen werden müssen. Das in dieser Arbeit vorgestellte Konzept erlaubt außerdem ein variables Zuweisen von Farbskalen sowie die interaktive Zusammenfassung von Wertebereichen bei quantitativen Daten. Diese Parameter können nicht nur miteinander in dedizierten Matrixvergleichen, sondern untereinander differentiell analysiert werden, um beispielsweise durch die Gegenüberstellung verschiedener Parameter Zusammenhänge in den Daten aufzudecken. Die flexible Vergleichssystematik erlaubt dabei als ersten Schritt den paarweisen Vergleich nach regionalen Übereinstimmungskriterien aus einen größeren Pool an dynamisch änderbaren Konnektomtypen und -Konfigurationen. Neben dem Matrizenvergleich erlauben weitere Vergleichsmethoden (globale Netzwerkparameter und Motivanalyse) nicht nur den Vergleich mit empirischen Netzwerken, sondern auch mit Zufallsmodellen. Desweiteren erlauben eine Vielzahl an Knotenparametern (lokale Netzwerkeigenschaften) weitere Aussagen über den Konnektomvergleich.

Der zweite Ansatz (Huang, 2018) stellt ein Konzept vor, welches Netzwerke durch approximierte Kennzahlen (zum Beispiel metrische Distanzen) vergleicht. Dies schließt verschiedene globale Netzwerkparameter, Subgraphen (Motive) und die Anwendung von Signalverarbeitungsmethoden auf Graphen

ein. Diese Methoden reduzieren die Netzwerkkomplexität auf quantitative Werte, was deren Interpretation erschweren kann, da keine visuellen Methoden genutzt werden. Auch hier werden ausschließlich reine Verbindungsinformationen verwendet, was dem Umfang und der Komplexität der Konnektomdaten nicht entspricht. Durch den Vergleich von Adjazenzmatrizen in *neuroVIISAS* können Verbindungsinformationen ohne Datenreduktion untersucht werden. Neben dem Vergleich genannter Adjazenzen sowie globaler Netzwerkparameter ist die differentielle Analyse sämtlicher Experimentdaten, von abgeleiteten lokalen Parametern sowie von Motivvorkommen für viele differentiellen Fragestellungen von essentieller Bedeutung. Der Motivvergleich schließt neben dem Aufzeigen von Häufigkeiten verschiedener Motive auch den visuellen Vergleich von Vorkommen in Zufallsmodellen mit ein. Weiterhin können Unterschiede in der Beteiligung jeder Region an jedem Motiv untersucht werden.

4.3 Ausblick

Wie bereits in Abschnitt 3.3 beschrieben, ist die Integration einer Hilfe-Funktion für den Workflow der Vergleichssystematik sowie für die Unterstützung der Interpretierbarkeit wichtig. Außerdem soll eine Strategie für die Nutzerevaluation für jeden Entwicklungsschritt in *neuroVIISAS* entworfen werden.

Die umgesetzte Lösung erlaubt weitreichende Konfigurationen und wiederkehrende Analyseprozesse. Um diese Vergleichsanpassungen rekapitulieren zu können, bietet sich die Umsetzung einer *History*-Funktion an. Diese würde die Vergleichsdarstellungen und die zugehörigen Instanzenkonfigurationen nach Änderungen speichern, zum Beispiel nach der Aktualisierung einer Vergleichsanalyse inklusive der Regionenauswahl der Instanzen, der gesetzten Filter, der berechneten globalen und lokalen Parameter und der Ergebnisse des Motivvergleichs. Dadurch kann der Nutzer jederzeit Vergleichsuntersuchungen auf frühere Zustände zurücksetzen.

Die generelle Einsetzbarkeit kann bei bestimmten Fragestellungen zu einem Overhead an Interaktionen führen. Wenn zum Beispiel ausschließlich die Identifikation der maximalen Motivhäufigkeiten für ein spezielles Motiv einer gleichen Auswahl an Regionen verschiedener Projekte im Fokus steht, bietet sich die Integration einer Systematik in Form einer Anfragesprache an, welche ohne

das Öffnen der Konnektivitätenanalyse und des differentiellen Fensters Ergebnistabellen liefert. Dies würde auch eine *Stapel-Verarbeitung* von zum Beispiel zu vergleichenden Parametertabellen ermöglichen. Weiterhin ist ein schnelles Einlesen von Konnektom-Stacks aus verschiedenen traktografischen Analysen bislang nicht möglich. Bezüglich des Vergleichs von Konnektommodellen mit Zufallsmodellen ist es auch sinnvoll, eine statistische Methodik zu integrieren, welche Gemeinsamkeiten und signifikante Unterschiede mit mehr als 1000 generierten Zufallsmodellen bestimmt und darstellt, um deutliche Unterschiede zu empirischen Konnektomen erkennbar zu machen.

Der konzipierte Vergleichsprozess basiert auf der regionalen Übereinstimmung von einer Auswahl an Regionen in der Hierarchie anhand der internen Bezeichnung der Region. Neben diesem semantischen Kriterium ist auch eine Betrachtung von strukturellen Kriterien für die regionale Übereinstimmung sinnvoll. Dies bedeutet auch, dass hinsichtlich der Übereinstimmung Unterschiede in der Hierarchie vorliegen können. Es ist daher zu untersuchen, ob Verfahren zum *hierarchischen Regionenvergleich* integriert werden können. Dies schließt einerseits eine vergleichende Hierarchiedarstellung in Baumform als auch hierarchische Matrizendarstellungen, zum Beispiel *H*-Matrizen (Hackbusch, 1999) ein.

Bisher werden in *neuroVIISAS* Konnektomdaten durch statische Netzwerke verarbeitet. Die Analyse von dynamischen Graphen stellt dabei eine weitere Möglichkeit dar, zeitlich veränderliche Konnektomdaten zu untersuchen.

Die beschriebene initiale Matrizendarstellung ist ein Tradeoff zwischen der generellen Anwendbarkeit sämtlicher Kantenparameter mit unterschiedlichen und teils heterogenen Wertebereichen und der zielorientierten Abbildung von Vergleichsinformationen. Um letzteres für jeden Parameter in Abhängigkeit der spezifischen Fragestellung umsetzen zu können, ist die Integration eines *Mapping-Interaktions-Tools* sinnvoll, welches spezifische Wertekombinationen nutzergesteuert auf geeignete visuelle Attribute abbildet, um das Auftreten zu vieler Wertekombinationen zu verhindern, eine redundante Farabbildung zu vermeiden und interaktiv bestimmte Kombinationen ein- und ausblenden zu können. Dies würde eine Filtermethodik einführen, anhand derer auch besonders große Differenzen oder Ähnlichkeiten gezielt hervorgehoben werden können. Außerdem ist die Implementierung einer Umsortierung der Matrixre-

gionen sinnvoll, um bestimmte Nachbarschaftseigenschaften erkennbar zu machen.

Bisher wird in den Matrizen in der erweiterten Konnektivitätsanalyse jeweils nur ein Kantenparameter abgebildet. Es kann jedoch sinnvoll sein, die Kodierung mehrerer Parameter sowie hinsichtlich der differentiellen Matrix mehrerer Datenkategorien, wie Gleichheit und Ausgangswerte in Form einer *3D-Matrixansicht* vorzunehmen. Dies kann der Multidimensionalität der zugrundeliegenden Daten Rechnung tragen. Das entwickelte Konzept schließt zum

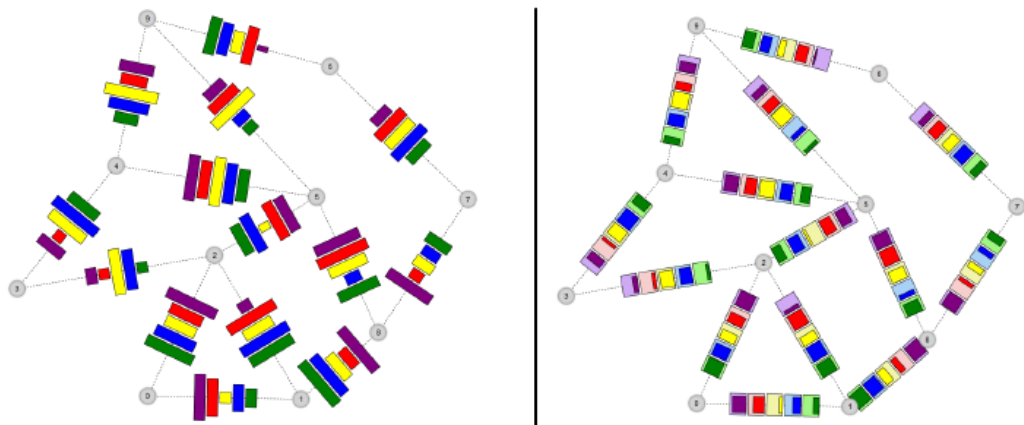


Abbildung 4.1: Abbildung mehrerer Parameter, welche durch eingefärbte Balken repräsentiert werden, auf die Kanten eines Graphen (Schöffel et al., 2016).

Vergleich von Kantenparametern die Darstellung durch Matrizen aufgrund ihres statischen Platzverbrauchs ein. In *neuroVIISAS* ist es bisher möglich, Node-Link-Diagramme im *GraphView* mit Hilfe diverser, neuroanatomisch relevanter Layouts darzustellen sowie einzelne Parameter aus der lokalen Parametertabelle, wie zum Beispiel den mittleren Rang *AvgRank*, auf die Knoten abzubilden. Es muss untersucht werden, wie ein visueller Vergleich solcher Node-Link-Diagramme umgesetzt werden kann. Dies schließt das Darstellen von differentiellen, multivariaten Knoten- sowie Kantenparametern ein. Da das in dieser Arbeit beschriebene Konzept zum Matrizenvergleich mehrere Kantenparameter, wie Gleichheit und Ausgangswerte auf einzelne Zellen abbildet, muss untersucht werden, wie diese Methodik auf die Node-Link-Darstellung übertragen werden kann. Eine Möglichkeit der Abbildung multivariater Kantenparameter ist die Darstellung von multiplen Balken auf der jeweiligen Kan-

te (siehe Abbildung 4.1). Dies kann jedoch bei größeren Graphen schnell zur Überlagerung führen.

Die teils automatische Stapelverarbeitung von mehr als 2 Konnektomodellen ist ebenso zu untersuchen. Hinsichtlich sämtlicher vorgestellten Komponenten, wie Matrizen-, Tabellen- und Motivanalysen ist eine Anpassung an mehr als 2 zu vergleichende Konnektomodelle denkbar. Dies schließt nicht nur die Betrachtung mehrerer Instanzen, sondern auch die Betrachtung mehrerer Parameter mit ein. Sämtliche neue Methoden müssen unter Beachtung des *Coordinated Multiple Views*-Ansatzes umgesetzt werden, da sie mit bestehenden Funktionen in *neuroVIISAS* interagieren.

Literaturverzeichnis

- Albert R, Barabási AL (2002) Statistical mechanics of complex networks. *Rev Mod Phys* 74: 47.
- Alper B, Bach B, Henry Riche N, Isenberg T, Fekete JD (2013) Weighted graph comparison techniques for brain connectivity analysis. In: *Proceedings of the SIGCHI conference on human factors in computing systems*, ACM, pp 483–492.
- Andrews K (2006) Evaluating information visualisations. In: *Proceedings of the workshop beyond time and errors: novel evaluation methods for Information Visualization*, ACM.
- Bailey P (1951) *The isocortex of man*. Urbana University of Illinois Press.
- Bailey P, de Barenne JD, Garol HW, McCulloch W (1940) Sensory cortex of chimpanzee. *Journal of Neurophysiology* 3: 469–485.
- Bertin J (1983) *Semiology of Graphics*. University of Wisconsin Press.
- Bota M, Dong HW, Swanson LW (2005) Brain architecture management system. *Neuroinformatics* 3: 15–47.
- Chi EHH (2000) A taxonomy of visualization techniques using the data state reference model. In: *Information Visualization, 2000. IEEE Symposium on Information Visualization*, pp 69–75.
- Cook KA, Thomas JJ (2005) *Illuminating the path: The research and development agenda for visual analytics*. IEEE Computer Society, Los Alamitos, CA.

- Du H, Xia M, Zhao K, Liao X, Yang H, Wang Y, He Y (2018) Pagani toolkit: Parallel graph-theoretical analysis package for brain network big data. *Human brain mapping* 39: 1869–1885.
- Dusser de Barenne JG, McCulloch WS (1938) Functional organization in the sensory cortex of the monkey. *J Neurophysiol* 1: 69–85.
- Dusser de Barenne JG, McCulloch WS (1939) Physiological delimitation of neurones in the central nervous system. *Am J Neurophysiol* 127: 621–628.
- Eichner C, Nocke T, Schulz H, Schumann H (2015) Interactive presentation of geo-spatial climate data in multi-display environments. *ISPRS International Journal of Geo-Information* 4: 493–514.
- Ellis G, Dix A (2006) An explorative analysis of user evaluation studies in information visualisation. In: *Proceedings of the workshop beyond time and errors: novel evaluation methods for Information Visualization*, ACM.
- Erdős P, Rényi A (1959) On Random Graphs. I. *Publicationes Mathematicae* 6: 290–297.
- Felleman DJ, Van DE (1991) Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral cortex* 1: 1–47.
- Fink RP, Heimer L (1967) Two methods for selective silver impregnation of degenerating axons and their synaptic endings in the central nervous system. *Brain Res* 4: 369–374.
- Gerhard S, Daducci A, Lemkaddem A, Meuli R, Thiran JP, Hagmann P (2011) The connectome viewer toolkit: an open source framework to manage, analyze, and visualize connectomes. *Frontiers in neuroinformatics* 5: 3–17.
- Gleicher M (2018) Considerations for visualizing comparison. *IEEE transactions on visualization and computer graphics* 24: 413–423.
- Gleicher M, Albers D, Walker R, Jusufi I, Hansen CD, Roberts JC (2011) Visual comparison for information visualization. *Information Visualization* 10: 289–309.

- Hackbusch W (1999) A sparse matrix arithmetic based on *H*-Matrices. Part I: Introduction to *H*-Matrices. *Computing* 62: 89–108.
- Hagmann P (2005) From diffusion mri to brain connectomics. PhD thesis, Ecole Polytechnique Federale de Lausanne.
- Harrower M, Brewer CA (2003) Colorbrewer.org: an online tool for selecting colour schemes for maps. *The Cartographic Journal* 40: 27–37.
- Hendricksen R (2015) Visualizing differences between brain networks. Master Thesis. Technische Universiteit Eindhoven.
- Huang W (2018) Networked data analytics: Network comparison and applied graph signal processing. Dissertation. University of Pennsylvania.
- Im WY, Ha JH, Kim EJ, Cheon KA, Cho J, Song DH (2018) Impaired white matter integrity and social cognition in high-function autism: diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Investig* 15: 292–299.
- Kaiser M (2011) A tutorial in connectome analysis: topological and spatial features of brain networks. *Neuroimage* 57: 892–907.
- Keim D, Andrienko G, Fekete JD, Görg C, Kohlhammer J, Melançon G (2008) Visual analytics: Definition, process, and challenges. In: *Information visualization*, Springer, pp 154–175.
- Kelly S, 157 further authors (2018) Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals: results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. *Mol Psychiatry* 23: 1261–1269.
- Growing scale-free networks with small-world behavior. *Phys Rev E* 65: 057102.
- Kruschwitz J, List D, Waller L, Rubinov M, Walter H (2015) Graphvar: A user-friendly toolbox for comprehensive graph analyses of functional brain connectivity. *Journal of neuroscience methods* 245: 107–115.
- Krzywinski M, Schein J, Birol I, Connors J, Gascoyne R, Horsman D, Jones SJ, Marra MA (2009) Circos: an information aesthetic for comparative genomics. *Genome research* 19: 1639–1645.

- Liao W, Wu GR, Xu Q, Ji GJ, Zhang Z, Zang YF, Lu G (2014) Dynamicbc: a matlab toolbox for dynamic brain connectome analysis. *Brain connectivity* 4: 780–790.
- Lints R, Altun ZF, Weng H, Stephney T, Stephney G, Volaski M, Hall DH (2005) Wormatlas update. In: International Worm Meeting.
- Margulies DS, Böttger J, Watanabe A, Gorgolewski KJ (2013) Visualizing the human connectome. *NeuroImage* 80: 445–461.
- Nauta WJH, Gyax PA (1954) Silver impregnation of degenerating axons in the CNS. A modified technique. *Stain Technol* 29: 91-93.
- Nocke T, Buschmann S, Donges JF, Marwan N, Schulz H, Tominski C (2015) Review: visual analytics of climate networks. *Nonlin. Processes Geophys.* 22: 545–570.
- O'Donoghue S, Holleran L, Cannon DM, McDonald C (2017) Anatomical dys-connectivity in bipolar disorder compared with schizophrenia: A selective review of structural network analyses using diffusion MRI. *J Affect Disord* 209: 217–228.
- Ozik J, Hunt BR, Ott E (2004) Growing networks with geographical attachment preference: emergence of small worlds. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 69: 026108.
- Palla G, Lovász L, Vicsek, T (2010) Multifractal network generator. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107: 7640–7645.
- Pasternak O, Kelly S, Sydnor VJ, Shenton ME (2018) Advances in microstructural diffusion neuroimaging for psychiatric disorders. *NeuroImage*. pii: S1053-8119(18)30361-6. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.04.051. [Epub ahead of print].
- Qin B, Wang L, Zhang Y, Cai J, Chen J, Li T (2018) Enhanced topological network efficiency in preschool autism spectrum disorder: A diffusion tensor imaging study. *Front Psychiatry* 9: 278.

- Rao AR, Jana R, Bandyopadhyay S (1996) A Markov chain Monte Carlo method for generating random $(0, 1)$ -matrices with given marginals. *Indian Journal of Statistics Series A* 58: 225–242.
- Rubinov M, Sporns O (2010) Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage* 52: 1059–1069.
- Schmitt O, Eipert P (2012) neuroviisas: approaching multiscale simulation of the rat connectome. *Neuroinformatics* 10: 243–267.
- Schmitt O, Eipert P, Philipp K, Kettlitz R, Fuellen G, Wree A (2012) The intrinsic connectome of the rat amygdala. *Brain Struct Funct* 221: 753–814.
- Schmitt O, Eipert P, Kettlitz R, Leßmann F, Wree A (2016) The connectome of the basal ganglia. *Front Neural Circuits* 6: 81.
- Schmitt O, Badurek S, Liu W, Wang Y, Rabiller G, Kanoke A, Eipert P, Liu J (2017) Prediction of regional functional impairment following experimental stroke via connectome analysis. *Sci Rep*, 7: 46316.
- Schmitt O, Eipert P, Schwanke S (2018) Connectome verification: interrater and connection reliability of tract-tracing based intrinsic hypothalamic connectivity. *Briefings in Bioinformatics*. [Epub ahead of print].
- Schöffel S, Schwank J, Stärz J, Ebert A (2016) Multivariate networks: a novel edge visualization approach for graph-based visual analysis tasks. *Proceedings of the 2016 CHI Conference Extended Abstracts on Human Factors in Computing Systems*: 2292–2298.
- Scholtens LH, Schmidt R, de Reus MA, van den Heuvel MP (2014) Linking macroscale graph analytical organization to microscale neuroarchitectonics in the macaque connectome. *Journal of Neuroscience* 34: 12192–12205.
- Schreiber F, Schwöbbermeyer H (2005) Mavisto: a tool for the exploration of network motifs. *Bioinformatics* 21: 3572–3574.
- Schumann H, Müller W (2000) *Visualisierung - Grundlagen und allgemeine Konzepte*. Springer-Verlag.

- Schwanke S, Jenssen J, Eipert P, Schmitt O (2018) Towards differential connectomics with neuroviisas. *Neuroinformatics*. [Epub ahead of print].
- Simonyan V, Mazumder R (2014) High-performance Integrated Virtual Environment (HIVE) Tools and Applications for Big Data Analysis. *Genes* 5: 957–981.
- Sporns O (2010) *Networks of the Brain*. MIT press.
- Sporns O (2011) The human connectome: a complex network. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1224: 109–125.
- Stephan KE, Kamper L, Bozkurt A, Burns GA, Young MP, Kötter R (2001) Advanced database methodology for the collation of connectivity data on the macaque brain (cocomac). *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 356: 1159–1186.
- Swanson LW (2000) Cerebral hemisphere regulation of motivated behavior. *Brain research* 886: 113–164.
- Tan PN, Steinbach M, Kumar V (2006) *Introduction to data mining*. Pearson Addison-Wesley.
- Thompson RH, Swanson LW (2010) Hypothesis-driven structural connectivity analysis supports network over hierarchical model of brain architecture. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107: 15235–15239.
- Tominski C, Abello J, Schumann H (2009) CGV-An interactive graph visualization system. *Computers & Graphics* 33: 660–678.
- Tominski C, Forsell C, Johansson J (2012) Interaction support for visual comparison inspired by natural behavior. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics* 18: 2719–2728.
- Van Essen DC, Ugurbil K, Auerbach E, Barch D, Behrens T, Bucholz R, Chang A, Chen L, Corbetta M, Curtiss SW, et al. (2012) The human connectome project: a data acquisition perspective. *NeuroImage* 62: 2222–2231.

- Van Essen DC, Smith SM, Barch DM, Behrens TE, Yacoub E, Ugurbil K, Consortium WMH, et al. (2013) The wu-minn human connectome project: an overview. *Neuroimage* 80: 62–79.
- Walker AE (1938) *The Primate Thalamus*. Chicago, University of Chicago Press.
- Wang Y, Deng F, Jia Y, Wang J, Zhong S, Huang H, Chen L, Chen G, Hu H, Huang L, Huang R (2018) Disrupted rich club organization and structural brain connectome in unmedicated bipolar disorder. *Psychol Med* 8: 1–9.
- Wang Baldonado MQ, Woodruff A, Kuchinsky A (2000) Guidelines for using multiple views in information visualization. In: *Proceedings of the working conference on Advanced visual interfaces*, ACM, pp 110–119.
- Watts DJ, Strogatz SH (1998) Collective dynamics of small-world networks. *Nature* 393: 440–442.
- Xia M, Wang J, He Y (2013) Brainnet viewer: a network visualization tool for human brain connectomics. *Public Library of Science ONE* 8: e68910.
- Yau N (2013) *Data points: visualization that means something*. John Wiley & Sons.
- Young MP (1992) Objective analysis of the topological organization of the primate cortical visual system. *Nature* 358: 152–155.

Anhang A

Eigene Publikationen

Originalarbeiten

- **Schwanke S**, Jenssen J, Eipert P, Schmitt O (2018) Towards differential connectomics with neuroVIISAS. Neuroinformatics, im Druck.
- Schmitt O, Eipert P, **Schwanke S**, Lessmann, F, Meinhardt J, Beier J, Kadir K, Karnitzki A, Sellner L, Klünker A, Ruß F, Jenssen J (2018) Connectome verification: inter-rater and connection reliability of tract-tracing based intrinsic hypothalamic connectivity. Brief Bioinform. 2018 Jun 11. doi: 10.1093/bib/bby048. [Epub ahead of print]

Posterbeiträge

- Schmitt O, **Schwanke S**, Eipert P, Lessmann F, Ruß F, Karnitzki A (2018) The bilateral, weighted and directed 600K whole-body connectome of the rat: neurons, microcircuits, systems in an analytical modeling framework. 113th Annual Meeting / 32. Arbeitstagung der Anatomischen Gesellschaft, 25.9.-28.9.2018, Rostock.
- Schmitt O, Eipert P, **Schwanke S**, Nitzsche C, Ruß F, Sellner L, Karnitzki A, Jenssen J, Lessmann F (2018) The bilateral, weighted and directed 600K whole-body connectome of the rat: neurons, microcircuits, systems in an analytical modeling framework. 11th FENS Forum of Neuroscience, 7.-11.7.2018, Berlin.
- Schmitt O, Ruß F, **Schwanke S**, Eipert P, Nitzsche C (2018) Determi-

nation of connectomic pathways involved in non-motor dysfunctions of Parkinson's disease. 2018 Scientific meeting of the MDS NMS PD Study Group, Rostock 13.03-17.03.2018.

- Schmitt O, Eipert P, **Schwanke S**, Nitzsche C (2017) Using the simulation engine NEST in neuroVIISAS. NEST 2017 Conference, Jülich, 19.12.-20.12.2017.
- Schmitt O, Lessmann F, **Schwanke S**, Eipert P, Meinhardt J, Beier J, Kadir K, Karnitzki A, Sellner L, Klünker A-C, Kuch L, Ruß F, Jenssen J, Wree A (2017) Differential connectomics of the rat thalamus. Computational Neuroscience Meeting 2017, Antwerpen.
- Schmitt O, Eipert P, **Schwanke S**, Klünker A-C, Meinhardt J, Leßmann F, Beier J, Karnitzki A, Jenssen J, Kadir K, Kuch L, Sellner L (2016) neuroVIISAS was also build for the ferretome. Ferret Brain Meeting 2016, Hamburg, 30.6.-1.7.2016.
- Schmitt O, Klünker A-C, **Schwanke S** (2016) Connectomics of the rat hippocampal formation. 111th Annual Meeting of the Anatomische Gesellschaft, 21.9.- 24.9.2016, Göttingen.

Anhang B

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name:	Sebastian Schwanke
Geburtsdatum:	22.10.1980
Geburtsort:	Aschersleben
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	ledig
Kinder:	Noah Evert, geboren am 5.6.2017

Schulausbildung

1987 - 1993:	Walter-Husemann-Oberschule in Goldberg
1993 - 1999:	Gymnasium Lübz
Schulabschluss:	Abitur

Wehrdienst

1999 - 2000:	Grundwehrdienst in Heide und Kropp
---------------------	------------------------------------

Ausbildung

2000 - 2003:	Duale Ausbildung zum Fachinformatiker in Goldberg und Schwerin
Abschluss:	Fachinformatiker/ Systemintegration
2003 - 2008:	Studium der Informatik an der Universität Rostock
Abschluss:	Diplom-Informatiker

Wissenschaftliche Tätigkeit

2008 - 2010:	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl Computergrafik der Universität Rostock
2010 - 2011:	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl eLearning und kognitive Systeme der Universität Rostock
2015:	Wissenschaftliche Hilfskraft im Institut für Anatomie der Universität Rostock
2016 - 2018:	Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Anatomie der Universität Rostock

Anhang C

Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides Statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe, bis auf die in der Danksagung aufgeführten Personen, angefertigt habe und andere als die von mir angegebenen Hilfsmittel und Quellen nicht benutzt habe. Die in den verwendeten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen wurden als solche kenntlich gemacht.

Diese Dissertation wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde in gleicher oder ähnlicher Form vorgelegt.

Ich erkläre, dass ich noch kein Promotionsverfahren an einer anderen wissenschaftlichen Einrichtung erfolglos beendet habe und dass keine Aberkennung eines erworbenen Doktorgrades vorliegt.

Rostock, den 15. Oktober 2018

Ort, Datum

Sebastian Schwanke